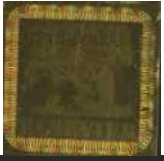


MEDICAM ENT

Manual de pregătire pentru studenți

Ediția a cincea

K George Mathew Praveen Aggarwal



ELSEVIER

Cuprins

Prefață la ediția a cincea
Prefață la prima ediție

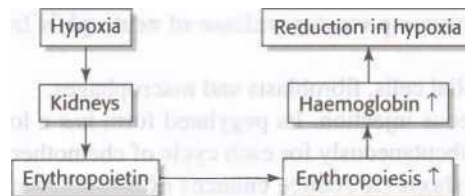
vii
ix

Capitolul 1	Boli de sânge	1
Capitolul 2	Boli ale aparatului respirator	116
Capitolul 3	Factori imunologici în boală	265
Capitolul 4	Boli ale pielii	297
Capitolul 5	Boli ale sistemului nervos	316
Capitolul 6	Boli ale ficatului și ale sistemului biliar	421
Capitolul 7	Boli ale sistemului cardiovascular	487
Capitolul 8	Boli ale sistemului gastrointestinal	663
Capitolul 9	Boli ale țesuturilor conjunctive și ale articulațiilor	717
Capitolul 10	Intoxicații acute și urgențe de mediu	753
Capitolul 11	Factori nutriționali în boală	775
Capitolul 12	Psihiatrie	791
Capitolul 13	Oncologie	806
Capitolul 14	Genetica și boli	814
Capitolul 15	Tulburări ale echilibrului hidric, electrolitic și acido-bazic	825
Capitolul 16	Boli ale rinichilor și ale sistemului genito-urinar	840
Capitolul 17	Boli datorate infecțiilor	867
Capitolul 18	Boli endocrine și metabolice	935
<i>Index</i>		997

Î. Oferiți o scurtă descriere a eritropoietinei (EPO), a eritropoietinei umane recombinante (rHuEPO) și a darbepoietinei alfa.

Î. Care sunt sursele ectopice ale eritropoietinei?

- Eritropoietina (EPO) este o glicoproteină cu o greutate moleculară de 36.000 Daltoni. Este produsă în principal de celulele interstițiale juxtaturbulare ale cortexului renal. La făt, ficatul este locul principal de producere a EPO.
- Hipoxia este cel mai puternic stimul pentru producerea de EPO. Rinichii răspund la hipoxie prin producția crescută de EPO. Un alt stimul important este prezența anemiei.
- EPO stimulează eritropoeza acționând asupra celulelor stem eritropoietice, stimulând proliferarea crescută. De asemenea, poate proteja celulele neuronale de stimuli nocivi.



Surse ectopice de EPO

- Rinichi polichistici.
- Hemangioblastom cerebelos.
- Fibromul uterin.
- Carcinom renal.
- hepatom.
- Feocromocitom.

Eritropoietină umană recombinantă (rHuEPO)

- **Are** aceleași efecte biologice ca și eritropoietina endogenă.
- Disponibil ca eritropoietină- α și eritropoietină- β .
- Recomandat în tratamentul anemiei asociate cu insuficiența renală cronică. (Pacienții cu rezerve normale sau scăzute de fier au nevoie de administrare concomitentă de fier pentru a obține un răspuns eritropoetic optim).
- Alte indicații posibile includ anemia de inflamație cronică și anemie (hemoglobină <10 g/dL) la pacienții cu cancer cărora li s-a administrat chimioterapie fără intenție curativă. Nu este indicat la pacienții cu cancer care nu sunt tratați cu chimioterapie.
- De asemenea, utilizați folul pentru tratarea anemiei induse de zidovudină la pacienții cu HIV și pentru tratamentul pacienților anemici (hemoglobină > 10 până la < 13 g/dL) care prezintă un risc ridicat de pierdere de sânge perioperatorie în urma intervențiilor chirurgicale electivă, non-cardiace, nevasculare, pentru a reduce nevoia de transfuzii de sânge alogene.
- Efectele secundare includ hipertensiune arterială, sângerări, risc crescut de tromboză, cefalee, artralgie, greață, edem, diaree și progresia cancerului.

Darbepoietină Alfa

- O proteină care stimulează eritropoeza similară cu EPO.
- Produs în celulele ovarelor de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

- Timpul de înjumătățire este de aproximativ trei ori rHuEPO și, prin urmare, trebuie administrat mai puțin frecvent.
- Profilul efectelor secundare și valoarea terapeutică similare cu rHuEPO; neaprobat pentru anemia indusă de zidovudină și pentru pierderea de sânge perioperatorie.

Î. Discuțați pe scurt despre factorii de creștere hematopoietici.

- Factorii de creștere hematopoietici (HGF) acționează în diferite stadii de diferențiere a celulelor hematopoietice.
- Unele HGF, cum ar fi interleukina (IL)-1, IL-3, IL-6 își exercită efectele primare la începutul diferențierii celulelor stem și, prin urmare, sunt importante pentru diferențierea mai multor linii sanguine.
- Alții, cum ar fi EPO, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) și trombopoietina (TPO) își exercită efectele mai târziu în cascada de diferențiere, iar efectele lor sunt mai specifice liniei. Formele lor recombinante sunt disponibile pentru uz terapeutic.

Eritropoietina

- Discutat mai sus.

G-CSF

- Promovează supraviețuirea, stimulează proliferarea progenitorilor neutrofile și promovează diferențierea acestora în neutrofile mature. În plus, provoacă eliberarea prematură a neutrofilelor din măduva osoasă și îmbunătățește funcția fagocitară a acestora.
- În mod normal, este produs de celule endoteliale, fibroblaste și macrofage.
- Doza este de 5 p, g/kg zilnic sub formă de injecție subcutanată. Forma sa pegilată are o durată lungă de acțiune și necesită a fi administrată sub formă de doză unică de 6 mg subcutanat pentru fiecare ciclu de chimioterapie.
- Recomandat pentru profilaxia primară (pentru a reduce șansele de neutropenie febrilă după chimioterapie) numai dacă riscul de neutropenie febrilă este mare (>20%), determinat de caracteristicile bolii și mielotoxicitatea medicamentelor utilizate. Pentru pacienții care primesc regimuri chimioterapeutice care prezintă un risc intermediar de neutropenie febrilă (10 până la 20%), vârsta > 65 de ani, boli coexistente și stare de performanță slabă, este indicată utilizarea profilactică a G-CSF.
- Recomandat pentru profilaxia primară după transplantul autolog de celule stem. Cu toate acestea, nu este recomandat după transplantul alogenic de celule stem din cauza riscurilor crescute de boală grefă contra gazdă și deces cauzat de transplant.
- De asemenea, recomandat pentru profilaxia secundară la pacienții cu tumori solide cu antecedente de neutropenie febrilă care necesită chimioterapie cu doze mari și orice reducere a dozei poate compromite rezultatul tratamentului (de exemplu, pacienți cu cancer de sân cu receptori estrogeni negativi sau limfom non-Hodgkin). Dacă alte infecții în următorul ciclu de tratament sunt considerate amenințătoare de viață, se poate utiliza G-CSF.
- Nu este recomandat în mod obișnuit la toți pacienții cu neutropenie și febră. Cu toate acestea, poate fi administrat la pacienții care prezintă un risc crescut de complicații legate de infecție, neutropenie prelungită (> 10 zile) și severă (<100/pL), hipotensiune, disfuncție multiorganică sau infecție fungică invazivă.
- Nu este recomandat la pacienții neutropenici care sunt afebrili.
- Atât G-CSF, cât și GM-CSF au fost utilizate cu succes în mobilizarea celulelor stem din măduva osoasă pentru transplantul de celule stem.
- Utilizarea G-CSF la pacienții supuși chimioterapiei pentru carcinom mamar poate predispune pacienta la leucemie mieloidă acută sau la sindrom mielodisplazic. Cu toate acestea, beneficiul utilizării factorilor de creștere depășește posibilele riscuri.
- Efectele adverse includ febră și dureri osoase și articulare.

GM-CSF

- Determină o creștere a numărului de neutrofile, eozinofile, macrofage și uneori limfocite.
- De obicei, se administrează sub formă de injecție subcutanată zilnică de 250 μ g/m².
- Atât G-CSF, cât și GM-CSF par să aibă o eficacitate similară în indicațiile date mai sus.

TPO

- Este cea mai puternică citokină care promovează proliferarea și maturarea megacariocitelor. De asemenea, stimulează trombocitele pentru a se agrega ca răspuns la nivelurile sub pragul de trombină, collagen și adenosin difosfat (ADP).
- Produs în mod normal de ficat, mușchii scheletici și rinichi.
- La pacienții cu cancer care primesc chimioterapie, s-a demonstrat că reduce durata topeniei trombocite post-chimioterapie, deși nu există o creștere a supraviețuirii.
- Cu toate acestea, mulți pacienți produc anticorpi împotriva TPO și acești anticorpi au, de asemenea, reacții încrucișate cu și neutralizează trombopoietina endogenă pentru a produce o trombocitopenie paradoxală.
- Doi agoniști ai receptorilor TPO pentru pacienții cu ITP refractar: eltrombopag și romiplostim

Q. Definiți eozinofilia. Care sunt cauzele comune ale eozinofiliei?

- Eozinofilia este un număr absolut de eozinofile care depășește 500/pL. Cauzele comune ale eozinofiliei sunt următoarele:

- | | | |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Infestări helmintice • Sindromul Loeffler • Eozinofilie tropicală • Afecțiuni alergice <ul style="list-style-type: none"> • Febra fânului • Astm (inclusiv alergic asper bronhopulmonar-giloza) • Boala serului | <ul style="list-style-type: none"> • Droguri <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamide • Aspirina • Nitrofurantoină • Peniciline • Cefalosporine • Alopurinol • Carbamazepină | <ul style="list-style-type: none"> • Boli vasculare de collagen <ul style="list-style-type: none"> • Artrita reumatoidă • Sindromul Churg-Strauss • Tumori maligne <ul style="list-style-type: none"> • Limfomul Hodgkin • Mieloid cronic leucemie • Cancerele de organe solide • Leucemie eozinofilă • Sindromul hipereozinofil idiopatic |
|--|---|---|

Q. Discuțați anomaliile care pot fi observate la un frotiu de sânge periferic.**Anizocitoza**

- Variații în dimensiunea globulelor roșii.
- Se observă în anemia cu deficit de fier, anemia megaloblastică, talasemia moderată sau severă, anemia post-transfuzie și anemia sideroblastică.

Poikilocitoză

- Variații ale formei globulelor roșii.
- Se observă în anemia cu deficit de fier, talasemie și anemia sideroblastică.

Microcitoza

- Globule roșii mai mici decât dimensiunea lor normală (<75 fL).
- Se observă în anemia cu deficit de fier, talasemie și anemia sideroblastică.

Macrocitoza

- Globule roșii mai mari de 100 fL.
- Văzut în vitamina B₁₂ și deficit de acid folic.

Hipocromie

- Celulele roșii cu hemoglobină mai scăzută, după cum se apreciază după aspectul lor la microscopie. Paloarea centrală are mai mult de o treime din diametrul celulelor roșii.
- Se observă în anemia cu deficit de fier, talasemie și anemia sideroblastică.

Policromazie

- Globulele roșii prezintă variabilitate a culorii; unele (de obicei majoritatea) sunt de culoare roșie, în timp ce altele sunt albastrii.
- Asociat cu reticulocitoza.

Bazofilie punctată sau punctată

- Prezența unor puncte albastre adânci împrăștiate în citoplasma celulelor roșii din sânge cu colorare Romanowsky. Acestea reprezintă ribozomi alterați.
- Văzut în celulele roșii tinere lezate patologic.
- De asemenea, observat în anemie severă, 13-talasemie și otrăvire cronică cu plumb.

Celulele țintă

- Eritrocite plate cu o masă centrală de hemoglobină (zonă densă), înconjurată de un inel de paloare (zonă palidă) și un inel exterior de hemoglobină (zonă densă).
- Văzut în bolile hepatice cronice, hiposplenism și hemoglobinopatii.

Howell-Jolly Corpuri

- Acestea sunt resturi de material nuclear rămase în eritrocit după extrudarea nucleului. Ele sunt în mod normal îndepărtate de splină.
- Apar ca o masă rotundă solitară, relativ mare în porțiunea hemoglobinizată a globulelor roșii; pe pata lui Wright, apar albastru închis sau violet.
- Se observă în splină nefuncțională sau absentă și în anemiile megaloblastice.

Corpurile lui Heinz (Corpurile lui Ehrlich)

- Format din hemoglobină agregată denaturată.
- O masă rotundă mică submembranoasă în celule roșii observată pe colorarea supravitală; nu se vede cu pelicule colorate în mod obișnuit.
- Văzut în talasemie, hemoliză în deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), asplenie și boli hepatice cronice.

Acantocite sau Celule Spur

- Globule roșii care prezintă spicule neregulate.
- Se observă în abetalipoproteinemie, boli hepatice avansate și hiposplenism.

Celulele Burr

- Globule roșii care prezintă spicule plasate în mod regulat.
- Văzut în uremie și după transfuzie.

Schistocite

- Acestea sunt celule roșii fragmentate (cu paloarea centrală adesea lipsă) și sunt observate în hemoliza intravasculară.

Sferocite

- Acestea sunt celule roșii mici, dens compactate, cu pierderea paloarei centrale și apar în sferocitoza ereditară și anemiile imuno-hemolitice.

Microsferocite

- Globulele roșii sunt atât hipercromice, cât și semnificativ reduse în dimensiune și diametru; apar în număr redus la pacienții cu anemie hemolitică sferocitară. Tipic pentru vagabonduri și pentru anemie hemolitică microangiopatică.

Q. Descrieți diverși indici de sânge utilizați la pacienții cu anemie.

- **Volumul corpuscular mediu (MCV)**
Hematocrit X 10/număr de RBC X 10⁶ (interval normal 90 ± 8 fL; fL reprezintă femtolitri)
- **Hemoglobina corpusculară medie (MCH)**
Hemoglobină (g/dL) X 10/număr de eritrocite X 10⁶ (interval normal 30 ± 3 pg)
- **Concentrația medie a hemoglobinei corpusculare (MCHC)**
Hemoglobină (g/dL) X 10/hematocrit (interval normal 33 ± 2%)
- **Numărul de celule roșii din sânge**
Masculi 4,5-5,5 X 10⁶ / mm³; Femele 4-4,5 x 10⁶ /mm³
- **Numărul de reticulocite**
Exprimat ca procent din numărul de celule roșii din sânge (normal < 2,5%)
- **Numărul de reticulocite corectat (pentru a ajusta severitatea anemiei)**
Exprimat ca % numărul de reticulocite X hematocrit observat/hematocrit normal
- **Indexul reticulocitelor**
Exprimat ca % numărul de reticulocite x hematocrit observat/hematocrit normal x ^{1/2} (înmulțire prin ^{1/2} este să țină cont de eliberarea prematură a reticulocitelor din măduva osoasă în anemie)
- **Lățimea distribuției celulelor roșii (RDW)**
(Abaterea standard a volumului celulelor roșii + volumul mediu al celulelor) X 100 (normal 11-16) (un indice al variației volumului celulelor în cadrul populației de celule roșii)
Creșterea anemiei feriprive și a anemiei megaloblastice
Normal în talasemii, anemie de boli cronice și aplazia măduvei osoase

Q. Discutați etiologia, clasificarea, caracteristicile clinice și managementul general al anemiei.

Definiție

- Anemia este definită ca o stare în care nivelul hemoglobinei din sânge este sub limitele normale pentru vârsta, sexul și altitudinea de reședință a pacientului.
- Nivelul normal al hemoglobinei la adulți se situează între 13-16 g/dl la bărbați și 11,5-15,0 g/dl la femei.

Clasificare

- Anemiile pot fi clasificate în două moduri:
 1. Pe baza cauzei anemiei.
 2. Pe baza morfologiei eritrocitelor.

Pe baza cauzei anemiei

Pe baza morfologiei eritrocitelor

- Pierderea de sânge, care poate fi acută sau cronică • Normocitară
 - Acut (volum mare pe o perioadă scurtă de timp) • Microcitar
 - Cronic (volum mic pe o perioadă lungă de timp) • Macrocitar
- Producția inadecvată de celule roșii normale
- Distrugerea excesivă a globulelor roșii

Etiologie

Din cauza pierderii de sânge

- Pierdere acută de sânge Traumă, sângerare postpartum
- Pierderi cronice de sânge Viermi cu cârlig, ulcer peptic cu sângerare, hemoroizi, pierderi menstruale excesive

Din cauza producției inadecvate de celule roșii normale

• Deficit	Fier, vitamina B12, acid folic
• Factori toxici	Boli inflamatorii și infecțioase cronice, insuficiență renală, insuficiență hepatică, medicamente care duc la anemie aplastică
• Deficit endocrin	Hipotiroidism, hipoadrenalism, EPO redusă din cauza insuficienței renale, hipogonadism, hipopituitarism
• Invazia măduvei	Leucemii, fibroză, carcinom secundar
• Insuficiență medulară	Anemie hipoplazică, aplastică
• Maldezvoltare	Anemie sideroblastică, hemoglobinopatii precum siclemie și talasemii, tulburări neoplazice ale eritropoiezei

Din cauza distrugerii excesive a celulelor roșii (anemii hemolitice)

• Tulburări genetice	Anomalii ale membranei celulelor roșii, ale hemoglobinei sau ale enzimelor
• Tulburări dobândite	Cauze imune, toxice, mecanice și infecțioase

Caracteristici clinice*Simptome*

- Oboseală, lăsimare, dispnee, palpitații.
- Amețeli, cefalee, sincopă, tinitus, vertij.
- Iritabilitate, tulburări de somn, lipsă de concentrare.
- Pulsări la cap și urechi, parestezie la degete de la mâini și de la picioare.
- Anorexie, indigestie, greață, tulburări intestinale.
- Angina pectorală, claudicație intermitentă, ischemie cerebrală tranzitorie.
- Simptomele insuficienței cardiace.
- Amenoree, polimenoree.

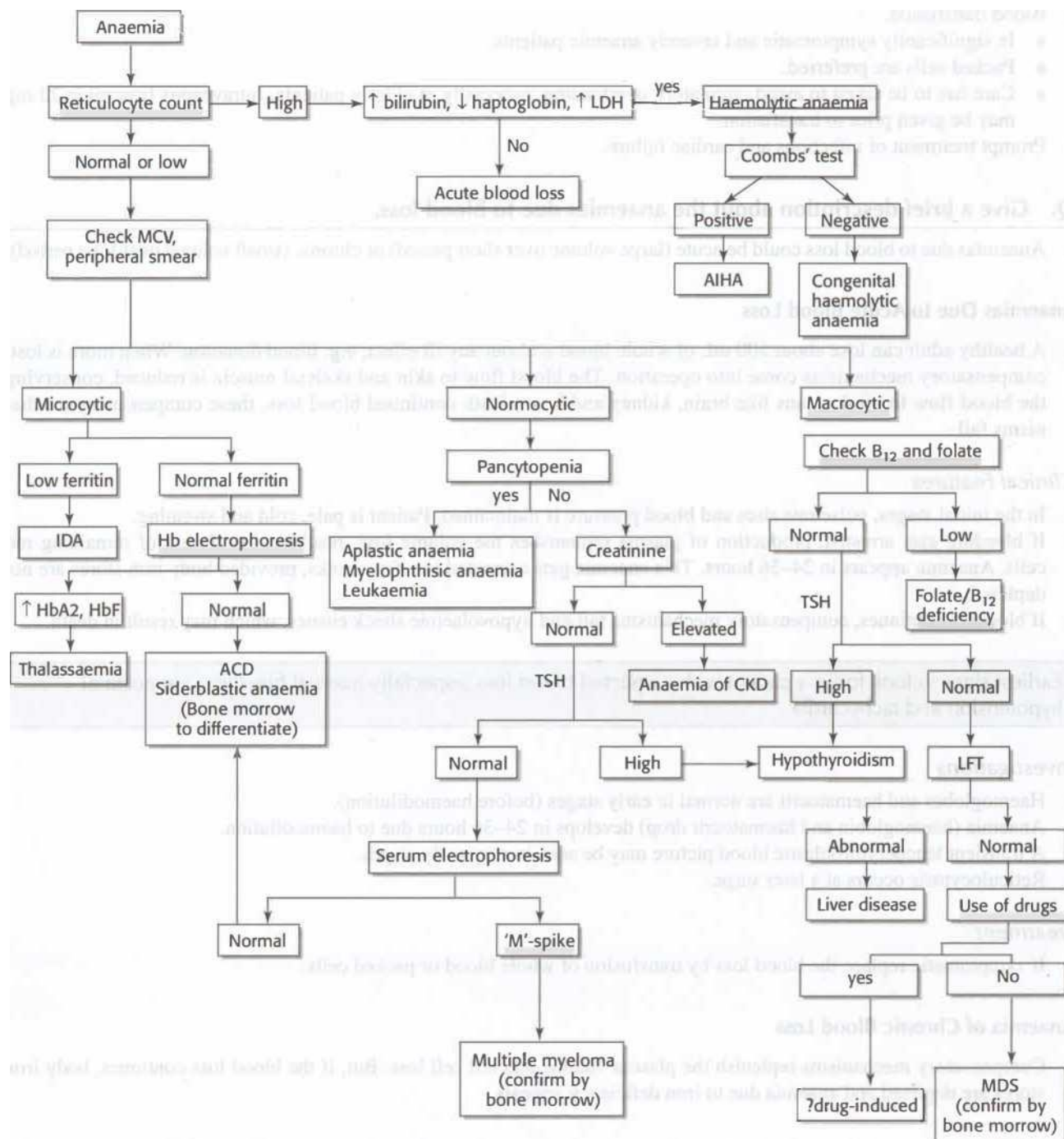
Semne

- Paloare a pielii, palmelor, mucoasă bucală, paturi unghiale și conjunctive palpebrale. Pliurile palmare devin la fel de palide ca pielea din jur atunci când hemoglobina este sub 7 g/dL.
- Tahicardie, presiune mare a pulsului.
- Edem.
- Zumzet venos cervical, precordiu hiperdinamic.
- Suflu sistolic de ejecție, cel mai bine auzit în zona pulmonară.
- Dilatație cardiacă și semne ulterioare de insuficiență cardiacă.

Semne care sugerează o etiologie specifică a anemiei

• Icter	
• Cheilita unghiulară	Anemie hemolitică, hepatită cronică, anemie megaloblastică
• Glosita	Anemie feriprivă, vitamina B ₁₂ deficiență, deficiență de folat
• Splenomegalie	Malarie, anemie hemolitică cronică, infecție acută, leucemie, limfom, hipertensiune portală
• Bosing frontal	vitamina B ₁₂ deficit
• Modificări neurologice (demență, ataxie)	Anemia hemolitică cronică
	Vitamina B ₁₂ deficit

Abordarea diagnosticului cauzei anemiei



MCV = volumul corpuscular mediu; AIHA = anemie hemolitică autoimună; IDA = anemie prin deficit de fier; ACD = Anemia bolii cronice; TSH = hormon de stimulare a tiroidei; CKD = Boală cronică de rinichi; LFT = Teste ale funcției hepatice; MDS = sindrom mielodisplazic

Conducerea generală

- Transfuzie de sânge.
 - La pacienții semnificativ simptomatici și sever anemici.
 - Celulele împachetate sunt preferate.
 - Trebuie avut grijă pentru a evita suprasolicitarea circulatorie, în special la pacienții vârstnici. Frusemidă intravenoasă 20 mg poate fi administrată înainte de transfuzie.
- Tratamentul prompt al infecțiilor și insuficienței cardiace.

Î. Oferiți o scurtă descriere a anemiilor datorate pierderii de sânge.

- Anemiile datorate pierderii de sânge pot fi acute (volum mare pe o perioadă scurtă de timp) sau cronice (volum mic pe perioadă lungă).

Anemii datorate pierderii acute de sânge

- Un adult sănătos poate pierde aproximativ 500 ml de sânge integral fără niciun efect negativ, de exemplu donarea de sânge. Când se pierde mai mult, intră în funcțiune mecanismele compensatorii. Fluxul de sânge către piele și mușchii scheletici este redus, conservând fluxul sanguin către organele vitale precum creierul, rinichii și inima. Cu pierderi continue de sânge, aceste mecanisme compensatorii eșuează.

Caracteristici clinice

- În stadiile inițiale, pulsul crește și tensiunea arterială este menținută. Pacientul este palid, frig și transpiră.
 - Dacă sângerarea este oprită, producția de plasmă completează pierderea de volum, ducând la diluarea celulelor roșii rămase. Anemia apare în 24-36 ore. Această anemie se corectează în câteva săptămâni, cu condiția ca rezervele de fier din organism să nu fie epuizate.
 - Dacă sângerarea continuă, mecanismele compensatorii eșuează și apare șoc hipovolemic, care poate duce la moarte.
-

Primele semne pe care trebuie să le căutați la un pacient cu suspiciune de pierdere de sânge (în special sângerare internă) sunt hipotensiunea posturală și tahicardia.

Investigatii

- Hemoglobina și hematocritul sunt normale în stadiile incipiente (înainte de hemodiluție).
- Anemia (scăderea hemoglobinei și a hematocritului) se dezvoltă în 24-36 de ore din cauza hemodiluției.
- O imagine tranzitorie a sângelui leucoeritroblastic poate fi observată în stadii foarte incipiente.
- Reticulocitoza apare într-o etapă ulterioară.

Tratament

- Dacă este simptomatic, înlocuiți pierderea de sânge prin transfuzie de sânge integral sau celule compacte.

Anemia cu pierderi cronice de sânge

- Mecanismele compensatorii completează volumul plasmatic și pierderea globulelor roșii. Însă, dacă pierderea de sânge continuă, rezervele de fier din organism se epuizează și apare anemia datorată deficienței de fier.

Q. Discutați etiologia, manifestările clinice, diagnosticul și managementul anemiei prin deficit de fier.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul Plummer-Vinson (disfagia sideropenica; sindromul Patterson-Kelly).

- Deficitul de fier este cea mai frecventă cauză a anemiei.
- Necesarul zilnic de fier este de 10-15 mg, din care aproape 10% este absorbit la bărbați și 15% la femei.
- Copiii care consumă cantități mari de lapte de vacă sunt deosebit de predispuși la deficiența de fier:
 - Fier din lapte de vacă slab absorbit
 - Calciul prezent în lapte inhibă absorbția fierului
 - Laptele de vacă poate provoca alergii la proteine cu sângerare gastrointestinală (ocultă sau grosolană).

- Aproximativ 20 ml de celule roșii senescente sunt curățate zilnic, iar cele 20 mg de fier din acele celule sunt reciclate pentru producerea de noi celule roșii.
- După naștere, fierul se pierde sub formă de lactoferină în laptele matern. Cu toate acestea, aceste pierderi sunt echilibrate de absența menstruației la femeia care alăptează.

Etiologie (cauze ale deficitului de fier)

<ul style="list-style-type: none"> • Fiziologic • Pierderea fierului 	Pusetă de creștere postnatală, criză de creștere la adolescență, menstruație, sarcină Infestare cu vierme, schistosomiază, menoragie, hemoragie postpartum, ulcer peptic, pile, boli neoplazice, eroziuni gastrice de la medicamente antiinflamatoare, malaria (hemoliza intravasculară cu pierderea ulterioară a hemoglobinei; eritropoieza)
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta inadecvată • Malabsorbție (absorbție redusă a fierului) 	Include consumul excesiv de lapte de vacă la copii Boala inflamatorie intestinală, post-gastrectomie, boala celiacă, atrofie gastrică autoimună, gastrită cu <i>Helicobacter pylori</i>

- Anemia feriprivă fără alte indicii clinice de malabsorbție intestinală este una dintre cele mai frecvente manifestări extraintestinale ale bolii celiace.

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice ale anemiei cu deficit de fier includ simptomele și semnele generale ale anemiei (consultați înapoi).
- Trăsăturile caracteristice ale deficitului de fier includ următoarele:
 - Stomatita unghiulară
 - Glosita
 - Unghii casante, platonychie, koilonychia
 - Pica indică o poftă de produse nenuitritive și ciudate, cum ar fi cărbune, pământ (geofagie), roșii, verdeață, amidon și gheață (pagofagie).
- Sindromul picioarelor neliniștite (obligația de a mișca membrele în repaus) poate apărea din cauza nivelului redus de fier din creier
- Deficiența de fier în timpul sarcinii poate reduce maturizarea creierului fetal, defectele cognitive la copil și depresia maternă
- Sindromul Plummer-Vinson (disfagia sideropenică; sindromul Patterson-Kelly) apare în cazul deficitului de fier de lungă durată. Trăsăturile caracteristice sunt:
 - Anemia prin deficit de fier.
 - Glosita.
 - Koilonychia.
 - Web post-cricoid care are ca rezultat disfagie. Disfagia este intermitentă și este mai mult pentru solide decât pentru lichide. Pânza post cricoidă poate fi demonstrată endoscopic sau prin înghițire cu bariu. Se poate datora și contracțiilor musculare esofagiene slăbite.
 - Risc crescut de carcinom cu celule scuamoase de faringe și esofag.
 - Tratatamentul sindromului Plummer-Vinson este cu fier. Poate fi necesară dilatarea țesăturii în caz de obstrucție severă.
 - Endoscopia GI superioară poate fi necesară în fiecare an pentru diagnosticarea precoce a cancerelor.

Investigații

- Pentru a confirma anemia feriprivă.
- Pentru a determina cauza deficienței de fier.

Pentru a confirma anemia cu deficit de fier

- Hemoglobina este redusă.
- Volumul corpuscular mediu (MCV) este redus (microcitoză) la sub 80 fL.
- Studiu de frotiu periferic:
 - Microcitoză și hipocromie.
 - Celulele eliptice și poikilocitele sunt observate în cazurile severe.

- Numărul de reticulocite este normal; este crescută dacă pierderea de sânge este de etiologie și pacientul are suficiente rezerve de fier sau este în terapie cu fier.
- Studiul măduvei osoase:
 - Hiperplazie eritroidă moderată.
 - Depozitele de fier din măduva osoasă sunt semnificativ reduse sau absente (colorare cu albastru prusac).
- Fierul plasmatic este redus și capacitatea totală de legare a fierului (TIBC) este crescută.
- Saturația cu transferină plasmatică este redusă (< 10%).
- Nivelul feritinei serice este redus (normal > 100 μ g/L).
- Protoporfirina eritocitară crescută (normal <30 μ g/dL) reflectând incapacitatea organismului de a finaliza producția de hem fără fier. De asemenea, crescut în otrăvirea cu plumb.
- Receptorul seric al transferinei solubil este crescut (nu este așa în anemia bolilor cronice). Spre deosebire de nivelurile serice de feritina, aceasta nu este crescută în prezența inflamației.
- Hepcidina produsă de ficat reglează concentrațiile de fier și distribuția fierului în țesut prin inhibarea absorbției intestinale a fierului, recuperarea fierului de către macrofage și mobilizarea fierului din depozitele hepatice; producția sa este scăzută în anemia feriprivă și crește în timpul inflamației și supraîncărcării cu fier.

Cauzele microcitozei

- | | |
|-------------------------|---|
| • Deficit de fier | • Anemia de boli cronice (unele cazuri) |
| • Talasemia | • Intoxicatia cu plumb |
| • Anemia sideroblastică | |
-

Pentru a determina cauza deficitului de fier

- Investigațiile alese depind de vârstă, sex, istoric și constatări fizice. În absența oricărui indiciu clar, se pot face următoarele investigații, în principal pentru a verifica pierderea cronică de sânge din tractul gastro-intestinal.
 - Scaun pentru infestarea cu sânge ocult și anchilostoma.
 - Sigmoidoscopie și colonoscopie.
 - Endoscopie gastrointestinală superioară.
 - Făină cu bariu și clisma cu bariu (mai puțin sensibilă decât colonoscopia și endoscopia gastrointestinală superioară).
 - Se pot face investigații pentru malabsorbție dacă diaree sau steatoree sunt prezente sau anemia este refractară în ciuda fierului.
 - Urina pentru schistosomiatoză.

management

- Tratamentul cauzei subiacente.
- Tratamentul deficitului de fier prin terapie orală cu fier sau terapie parenterală cu fier.

Terapia orală cu fier

- Majoritatea pacienților pot fi tratați cu fier oral.
- Sărurile de fier utilizate în mod obișnuit includ sulfatul feros, gluconatul feros, fumaratul feros și altele. Tabletele de sulfat feros conțin 30% fier elementar; gluconat feros 12% este fier elementar iar fumaratul feros este 33% fier elementar.
- Doza este de un comprimat de două până la trei ori pe zi. Nu trebuie administrat împreună cu alimente, deoarece fosfații, fitații și tanații din alimente leagă fierul și îi afectează absorbția.
- O altă formă de fier este ascorbatul feros. Absorbția fierului este mai mare în comparație cu alte formulări de fier. Absorbția suplimentară a fierului nu este inhibată de aportul alimentar.
- Unii pacienți dezvoltă reacții adverse precum dispepsie, constipație sau diaree. Acest lucru poate fi ameliorat prin administrarea de fier cu alimente sau prin schimbarea unei alte sare de fier sau a unui preparat cu eliberare controlată sau a unui preparat lichid.
- Răspunsul la terapia orală cu fier apare de obicei în 7-10 zile. Acesta este sub forma unui răspuns reticulocitelor, care de obicei nu depășește 10%.
- Eșecul de a răspunde la terapia orală cu fier se poate datora unuia sau mai multor dintre următoarele motive:
 - Nu luați mesele (verificați dacă există scaune de culoare gri sau negru).
 - Pierderea continuă de sânge.

- Ingestia anumitor medicamente împreună cu fier care îi reduc absorbția (antiacide, blocați ai receptorilor H₂, inhibitori ai pompei de protoni, tetraciclina).
- Alte condiții complicate.
- Malabsorbție severă.
- Diagnostic greșit.
- Durata terapiei orale cu fier:
 - Hemoglobina ar trebui să revină la intervalul normal în 4-6 săptămâni, iar dacă nu, trebuie căutat eșecul răspunsului.
 - Dacă hemoglobina a revenit la normal, fierul oral trebuie continuat timp de cel puțin 6 luni sau poate fi de 1 an pentru a umple rezervele de fier din organism.
 - La acei pacienți a căror deficiență de fier este recurentă (de exemplu malabsorbție, aport deficitar, pierderi continue de sânge), sunt necesare suplimente de fier pe termen lung în doză minimă.

Terapia parenterală cu fier

- Pentru terapia parenterală cu fier, se pot utiliza fier-sorbitol, fier zaharoză, gluconat feric sau fier-dextran (Imferon).
- Terapia parenterală cu fier trebuie prescrisă numai dacă diagnosticul de deficit de fier este cert, deoarece în caz contrar terapia ar putea duce la supraîncărcare cu fier.

Indicații ale terapiei parenterale cu fier

- Intoleranță gastrointestinală autentică la fierul oral
 - Tulburări ale tractului gastrointestinal care interferează cu absorbția fierului, de exemplu malabsorbție severă
 - Când rata de pierdere a fierului (sânge) depășește rata la care fierul poate fi absorbit
 - Când o afecțiune gastrointestinală se poate agrava cu fier oral (de exemplu, unele cazuri cu colită ulceroasă)
 - Pentru corectarea anemiei severe asociate cu artrita reumatoidă, sarcina târzie și după operații majore
 - Nerespectarea
 - Anemia (deficit de fier) asociată cu insuficiență renală cronică (împreună cu EPO) atunci când fierul oral nu produce creșterea așteptată a hemoglobinei. De asemenea, indicat la pacienții cu anemie și insuficiență renală cronică care fac hemodializă regulată
-

Calculul dozei totale de fier necesar

Fier necesar în mg = (hemoglobina normală - hemoglobina pacientului) x greutate în kg X 2,21 + 1000

- Hemoglobina normală la bărbați este de 14 g/dl și la femei 12 g/dl
 - Adăugarea a 1000 este de a corecta deficitul și de a umple depozitele de fier din organism Iron-Sorbitol
-
- Se administrează intramuscular, dar niciodată intravenos.
 - Doza recomandată este de 1,5 mg fier/kg greutate corporală zilnic, până la un maxim din doza totală calculată, dar care nu depășește 2,5 g.

Iron-Dextran (Imferon)

- Poate fi administrat intramuscular, dar este ideal pentru utilizare intravenoasă. Este necesară doza de test de 5 mg IV timp de 5 minute înainte de administrarea dozei complete.
- Necesarul total de fier poate fi administrat într-o singură doză.

Intramuscular

- Doza recomandată este de 100 mg pe zi până la administrarea dozei totale necesare sau până la maximum 2 g. Ar trebui să fie administrat intramuscular adânc în fese folosind o „tehnică Z-track”.

intravenos

- Doza totală necesară este diluată într-o soluție de soluție salină izotonică și perfuzată lent.

Sucroză de fier

- Doze de 100--200 mg pe zi sub formă de injecție IV timp de 3-15 minute sau până la 500 mg într-un timp de perfuzie de 3 ore.
- Considerat a fi cel mai sigur preparat intravenos de fier.

Gluconat feric

- Doza zilnică maximă recomandată este de 125 mg IV din cauza potențialului de reacții adverse acute.

Toxicitatea preparatelor parenterale de fier

- | | |
|---|--|
| • Durere și umflare la locul injectării | • Splenomegalie |
| • Artralгии | • Meningita aseptică |
| • Febră | • Reacții anafilactice |
| • Erupție cutanată urticariană generalizată | • Sarcoame la locurile de injectare intramusculară |
| • Limfadenopatie generalizată | • Hemosideroza |

Î. Cum veți diferenția diversele cauze ale anemiilor microcitare hipocromice?**Diagnostic diferențial**

Parametrii de laborator	Anemia prin deficit de fier	p-talasemie	Anemia bolilor cronice	Anemia sideroblastică
• Fier seric (normal 60-170 pg/dL)	<30 pg/dL	Normal spre mare	<50 pg/dL	Normal spre mare
• TIBC (normal 300-450 pg/dL)	>350 pg/dL	Normal	<300 pg/dL	Normal
• Saturație (%) (normal 20--50%)	<10	30-80	10-20	30-80
• Feritină serică (normală 15-300 Pg/L)	<15 pg/l	50-300 pg/L	30-200 pg/L	50-300 pg/L
• Hemoglobina A2 (normală <3%)	Redus	A crescut	Normal	Redus

Î. Dă o scurtă descriere a anemiilor sideroblastice.

- Anemiile sideroblastice sunt tulburări ereditare sau dobândite caracterizate prin anemie refractară, număr variabil de eritrocite hipocrome în frotiu periferic și exces de sideroblaste de fier și inel în măduvă.

Cauze**Anemia sideroblastică ereditară Anemia sideroblastică dobândită**

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tulburare legată de X | <ul style="list-style-type: none"> • Idiopatică sau primară (un tip de mielodisplazie) • Medicamente (de exemplu, izoniazidă, cicloserina, cloramfenicol, busulfan, D-penicilamină) • Abuzul de alcool • Toxicitatea plumbului • Deficitul de piridoxină • Altele (artrită reumatoidă, carcinom) |
|---|--|

Caracteristici caracteristice

- Supraîncărcare cu fier.
- În măduva osoasă se observă sideroblastele înelate caracteristice. Mitocondriile încărcate cu fier înconjoară nucleul și apar ca „inele” patognomonică cu colorare cu albastru prusac.

Alte caracteristici

- Hiperplazia eritroidă a măduvei osoase și eritropoieza inefficientă.
- Eritrocite microcitare și hipocrome pe frotiu periferic.
- Creștere marcată a fierului seric și a saturației transferinei.
- Aproximativ 10% dintre pacienții cu anemie sideroblastică dezvoltă leucemie mieloblastică acută.

Tratament

- Unii pacienți răspund atunci când medicamentele, toxinele sau alcoolul sunt retrase.
- În cazuri ocazionale, există un răspuns la piridoxină sau acid folic.
- În caz contrar, tratamentul este de susținere prin transfuzii.

Q. Discutați despre etiologia , diagnosticul și managementul anemiilor macrocitare megaloblastice.

Q. Enumerați cauzele macrocitozei.

Anemiile macrocitare megaloblastice

- Megaloblastele sunt eritroblaste anormale observate în măduva osoasă a pacienților cu deficit de vitamina B₁₂ , folat sau ambele. Megaloblastele au dimensiuni anormal de mari și sunt nucleate. Sunt bine hemoglobinizate.
- Macroците sunt eritrocite cu MCV crescut. MCV normal variază între 80 și 100 de femolitri (fL). Se calculează astfel:

$$MCV (fL) = [\text{Hematocrit} (\%) \times 10] / [\text{Număr de eritrocite} (10^6 / \mu L)]$$

- Prin urmare, termenul de anemie macrocitară megaloblastică descrie caracteristica remarcabilă (dimensiunea crescută a celulelor) atât a măduvei osoase, cât și a sângelui periferic. Unii pacienți cu macrocitoză și anemie pot să nu aibă megaloblaste în măduva osoasă. Aceasta este cunoscută sub numele de anemie macrocitară non-megaloblastică.
- Anemiile megaloblastice sunt caracterizate de macro-ovalocite și neutrofile hipersegmentate, care sunt absente în anemia macrocitară non-megaloblastică.

Condiții care au ca rezultat macrocitoză

<ul style="list-style-type: none"> • Deficit de vitamina B₁₂ • Deficit de folat • Antimetaboliți (azatioprină, 6-mercaptopurină, 5-fluorouracil, citozin arabinozid) • Abuzul de protoxid de azot 	<ul style="list-style-type: none"> • Boli hepatice • Alcool • Anemie aplastică • Mielodisplazie • Aciclovir, zidovudină, stavudină • Trimetoprim, pirimetamină , metformină, fenitoină • Hidroxiuree 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemie mieloidă • Hipotiroidism • Anemia sideroblastică • MCV ridicat în mod fals de contor automat de celule sanguine (hiperglicemie, leucocitoză marcată, aglutinine la rece) • Sarcină, nou-născut (fiziologic)
--	---	---

Condiții care au ca rezultat anemie macrocitară non-megaloblastică

Fiziologic	Patologic
<ul style="list-style-type: none"> • Sarcina • Nou-născut 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Boală hepatică cronică • Hipotiroidismul • Anemia aplastică • Anemia sideroblastică • Medicamente (azatioprină, zidovudină) • Mielodisplazie • Hemoragie

Mecanism

- Majoritatea anemiilor macrocitare megaloblastice se datorează unui deficit de vitamina B₁₂, folat sau ambele.
- Ambele vitamina B₁₂ și folatii sunt esențiali pentru sinteza ADN-ului. Deficiența uneia sau a ambelor duce la eșecul sintezei ADN-ului. Acest lucru are ca rezultat o proliferare celulară anormală. Anormalitatea proliferării celulare afectează în principal țesuturile hemopoietice (seria eritrocitară, seria granulocitară și seria megacariocitelor) și celulele epiteliale gastrointestinale.
- Modificările morfologice în seria eritrocitelor din măduva osoasă sunt descrise ca megaloblastice. Când sinteza ADN-ului este afectată, diviziunea celulară este întârziată, timpul dintre diviziuni crește, are loc o creștere mai mare a celulelor și celulele devin mai mari în dimensiune - „megaloblasti”. Sinteza hemoglobinei nu este afectată. Eritrocitele mature rezultate din aceste megaloblaste sunt anormal de mari (macrocite) și de formă anormală (de obicei ovale), dar bine hemoglobinizate.
- Dar un număr mare din aceste celule eritroide megaloblastice sunt distruse în măduva osoasă (eritropoieza inefficientă).
 - Acest lucru are ca rezultat eliberarea unor cantități mari de lactat dehidrogenază (LDH) care se ridică la niveluri ridicate în sânge.
- În măduva osoasă, proliferarea anormală care afectează seria de granulocite are ca rezultat metamielocite gigantice, iar seria de megacariocite are ca rezultat megacariocite displazice.

Diagnostic

Investigations

- Haemoglobin is reduced
- Mean corpuscular volume (MCV) is raised, usually more than 120 fL (macrocytes)
- RBC count is reduced
- Reticulocyte count is reduced
- Total leucocyte count is reduced
- Platelet count is reduced
- Peripheral smear study:
 - Oval macrocytosis
 - Poikilocytosis
 - Fragmented red blood cells
 - Hypersegmented neutrophils
- Indirect bilirubin is mildly elevated (due to increased breakdown of red cells in bone marrow)

•Fierul seric este crescut

- Capacitatea de legare a fierului este redusă
- Nivelul feritinei serice este crescut
- Lactat dehidrogenaza plasmatică este semnificativ crescută
- Studiul măduvei osoase:
 - Măduva hipercelulară
 - Celulele eritroide megaloblastice
 - Metamielocite gigantice
 - Megacariocite displazice
 - Depozitele de fier din măduvă au crescut
- Teste specifice pentru deficit de B₁₂/folat:
 - Ser redus B₁₂/folat
- Acid metilmalonic plasmatic (MMA) crescut (în deficit de B₁₂)
 - Homocisteină plasmatică crescută
- Holotranscobalamina II plasmatică redusă (în deficit de B₁₂)

management

- Terapie de susținere.
- Terapie specifică:
 - Tratamentul cauzei care stă la baza deficienței de vitamina B₁₂ sau de folat.
 - Terapia cu vitamina B₁₂.
 - Terapia cu folati.

Terapie de sprijin

- Transfuziile de sânge trebuie administrate la pacienții semnificativ simptomatici și sever anemici. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru a evita suprasolicitarea circulatorie, în special la pacienții vârstnici. Frusernidă intravenoasă, 20---40 mg poate fi administrată înainte de transfuzie.
- Tratamentul infecțiilor.
- Tratamentul insuficienței cardiace.

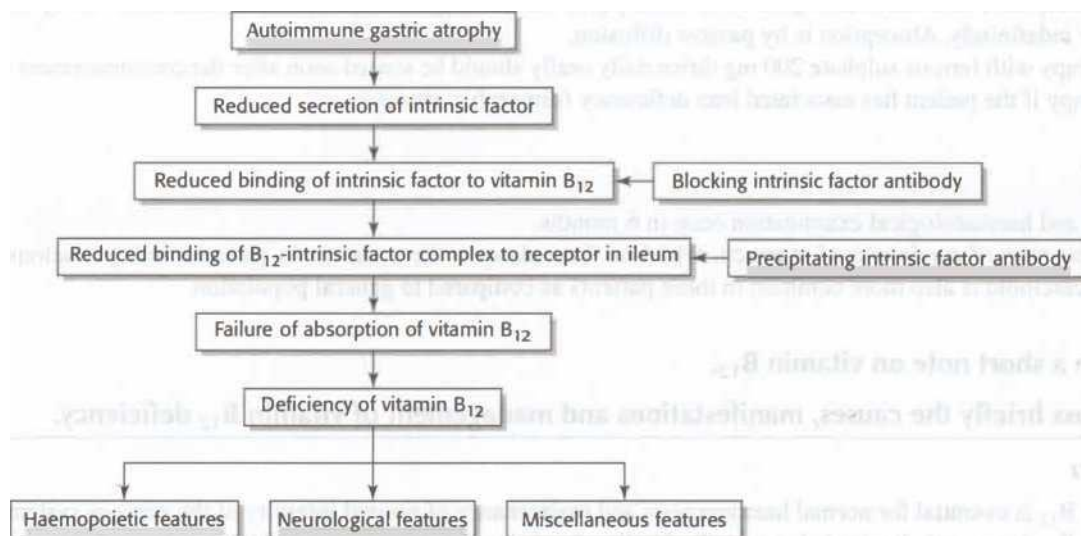
Q. Discuțați etiologia, patogeneza, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul anemiei pernicioase Addisonian.

- Este o anemie macrocitară megaloblastică rezultată din insuficiența secreției de factor intrinsec de către stomac care nu are legătură cu gastrectomia totală. În absența factorului intrinsec, vitamina B₁₂ din dietă nu este absorbit și acest lucru are ca rezultat vitamina B₁₂ deficit.

Etiologie

- Boală autoimună cu atrofie permanentă a mucoasei gastrice. Răspunsul imun este îndreptat împotriva H/K-ATPazei gastrice, care reprezintă aclorhidria asociată.
- de lungă durată *cu Helicobacter pylori* poate juca un rol la mulți pacienți H/K-ATPaza.

Patogeneza



Caracteristici clinice

- Ambele sexe implicate în mod egal.
- Apare de obicei între 45 și 65 de ani.
- Incidență mai mare la persoanele cu grupa sanguină A.
- Debutul și progresia sunt adesea insidioase.
- Caracteristicile clinice sunt legate de deficitul de vitamina B₁₂ (vezi mai jos).
- Hipoclorhidria poate duce la afectarea golirii gastrice care poate produce dispepsie, plenitudine postprandială și sațietate precoce.
- Mulți pacienți au alte boli autoimune, inclusiv vitiligo, boli tiroidiene, diabet zaharat de tip I și boala Addison (apar ca parte a endocrinopatiei poliglandulare autoimune).

Investigații

- foarte scăzute ale vitaminei B₁₂ serice.
- Anticorpi anti-factori intrinseci în ser (la 70% dintre pacienți; foarte specifici). Trebuie testat >7 zile după injectarea vitaminei B₁₂ pentru a preveni rezultatul fals pozitiv.
- Anticorpi anti-celule parietale (în 85-90%; mai puțin specifici în comparație cu anticorpii anti-intrinseci, așa cum se găsesc și cu frecvență scăzută în alte boli autoimune, de exemplu, Tiroidita lui Oto sau diabetul de tip I și la subiecții vârstnici).
- Imaginea sângelui macrocitar.
- Măduva osoasă megaloblastică.
- anormal de absorbție a vitaminei B₁₂ corectat prin adăugarea de factor intrinsec (testul Schilling).
- Răspunsul reticulocitelor la doze foarte mici de vitamina B parenterală , 2 ▪
- Pentagastrină sau aclorhidrie rapidă cu histamină.
- Niveluri crescute de gastrină serică.
- Niveluri reduse de pepsinogen I seric.
- Biopsie gastrică care arată mucoasa! atrofie.
- Niveluri scăzute ale feritinei serice, deoarece deficitul de fier este adesea prezent din cauza atrofiei gastrice.

Tratament

- Terapia de susținere include transfuzia de sânge, tratamentul infecției și kinetoterapie în implicarea sistemului nervos.
- Vitamina B₁₂, 2 terapie:
 - Se pot utiliza cianocobalamina sau hidroxocobalamina. O altă opțiune este utilizarea metilcobalaminei, formă activă metabolic a vitaminei B₁₂.
 - Doza inițială de hidroxocobalamină este de 1000 μ g, profund intramuscular zilnic timp de 1 săptămână.
 - Doza de întreținere este de 1000 μ g de hidroxocobalamină intramuscular o dată pe lună sau de 1000 μ g de cianocobalamină o dată la 3 luni pe termen nelimitat.
 - O alternativă acceptabilă este să se administreze 1000-2000 μ g de vitamina B₁₂ pe cale orală zilnic timp de 1 lună urmată de 125-500 μ g pe zi pe termen nelimitat. Absorbția se face prin difuzie pasivă.
- Terapia cu fier cu sulfat feros 200 mg de trei ori pe zi pe cale orală trebuie începută imediat după începerea tratamentului cu vitamina B₁₂ terapie dacă pacientul are deficit de fier asociat (anemie dimorfă).

Urmare

- Examen clinic și hematologic o dată la 6 luni.
- Detectarea precoce a carcinomului de stomac, care este de trei ori mai frecventă la pacienții cu anemie pernicioasă. Carcinoidul gastric este, de asemenea, mai frecvent la acești pacienți în comparație cu populația generală.

Î. Scrieți o scurtă notă despre vitamina B₁₂.

Î. Discutați pe scurt cauzele, manifestările și managementul vitaminei B₁₂ deficit.

Vitamina B₁₂

- Vitamina B₁₂ este esențială pentru hematopoieza normală și menținerea integrității normale a sistemului nervos.
- Vitamina B₁₂ (cianocobalamina) aparține familiei cobalaminelor. Se găsește doar în urme în țesuturi. Trebuie transformat într-o formă biologic activă înainte de a putea fi utilizat de țesuturi. Există două forme biologic active de cobalamină în organism, ambele acționând ca coenzime:
 1. Amină de metilcobal.
 2. Adenosilcobalamina.
- Principalele surse de vitamina B₁₂ sunt proteine animale și produse lactate. Legumele practic nu conțin vitamina B₁₂.
- Vitamina B₁₂ se păstrează în ficat într-o cantitate suficientă pentru a fi alimentată pentru o perioadă de 3 ani. Prin urmare, manifestările deficienței de vitamina B₁₂ durează cel puțin 3 ani pentru a-și face apariția.
- Mediul acid al stomacului și pepsina facilitează descompunerea vitaminei B₁₂ care este legat de proteinele alimentare. B₁₂ gratuit apoi se leagă de haptocorină (HC) eliberată din glandele salivare. În intestinul subțire, HC este degradat de enzimele pancreatice și vitamina B₁₂ se leagă de factorul intrinsec secretat de celulele parietale gastrice. Acest complex este transportat la ileonul inferior unde complexul se disociază și vitamina B₁₂ este absorbit de ileal celule. În plasmă, vitamina B₁₂ se leagă de două proteine, transcobalamina II și HC. Vitamina B₁₂ atașat la transcobalamina II este cunoscut sub numele de holotranscobalamină II. Denotă fracția activă din punct de vedere biologic care este transportată în diferite țesuturi. Funcția HC nu este cunoscută.
- Necesarul zilnic normal de vitamina B₁₂ este 1-2 μ g.

Cauze

Sindroame de malabsorbție

- Utilizarea prelungită a blocaților receptorilor H₂
- Utilizarea prelungită a inhibitorilor pompei de protoni
- Lipsa factorului intrinsec (anemie pernicioasă, post-gastrectomie, gastrită atrofică)
- Ileal malabsorbția

- boala Crohn
- Rezecția ileală
- Sprue tropicală

- Creșterea excesivă bacteriană
- Infestarea cu tenii

Inadequate intake

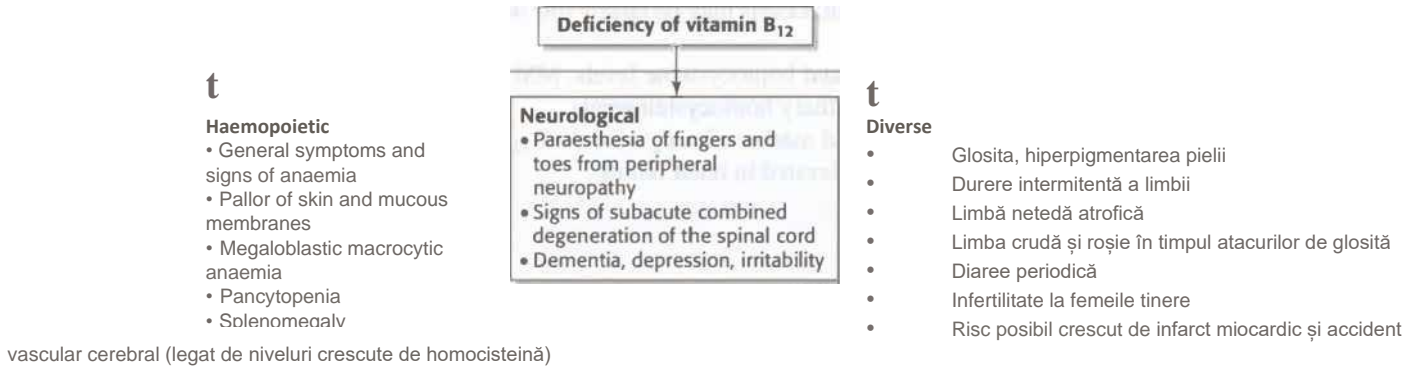
- Alcoholics
- Elderly
- Pure vegetarians

Defective transport

- Transcobalamin II deficiency

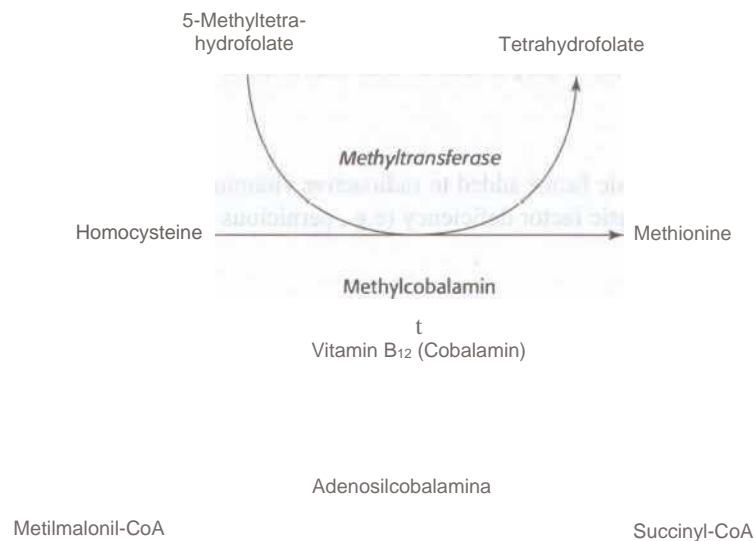
- Aproximativ 10-30% dintre pacienții tratați cu metformină au scăzut B_{12} absorbție datorită antagonismului membranei ileale calciu dependente.
- Protoxidul de azot inactivează cobalamina și utilizarea sa în anestezie poate precipita deteriorarea hematologică și neurologică a vitaminei B_{12} persoane deficiente.

Manifestări



Patogenia implicării neurologice în deficitul de vitamina B_{12}

- Două mecanisme sunt responsabile pentru complicațiile neurologice ale vitaminei B_{12} deficit:
 - Deficiența de metilcobalamină produce o deteriorare a conversiei homocisteinei în metionină. Metionina este necesară pentru producerea de colină și fosfolipide care conțin colină. Acestea sunt solicitate de celulele neuronale.
 - Adenosilcobalamina, un cofactor care conține B_{12} , este necesară pentru conversia metilmalonil CoA în succinil CoA. Lipsa acestui cofactor duce la creșterea nivelurilor de metilmalonil CoA și a precursorului său, propionil CoA. Ca rezultat, acizii grași nefiziologici sunt sintetizați și încorporați în lipidele neuronale.
- Severitatea anemiei megaloblastice este invers corelată cu gradul de disfuncție neurologică.



Diagnostic

- Anemia macrocitară.
- Neutrofile hipersegmentate în frotiul periferic.
- Pancitopenie. Sindromul mielodisplazic (MDS) și anemia aplastică se pot prezenta, de asemenea, cu macrocitoză, număr redus de reticulocite și pancitopenie. În SMD, frotiul de sânge periferic și măduva osoasă prezintă globule albe displazice, în timp ce în anemia aplastică, măduva prezintă o celularitate semnificativ redusă.
- Testul Schilling (vezi mai jos).
- Nivel scăzut de vitamina B₁₂ ^{seric} niveluri (<200 pg/°L). Poate fi crescută dacă pacientul are tulburări mieloproliferative asociate, boli hepatice și creștere excesivă a bacteriilor intestinale. Nivelurile pot fi fals scăzute cu deficit de folat, sarcină și utilizarea contraceptivelor orale.
- serice crescute de acid metilmalonic (MMA) și homocisteină. MMA este, de asemenea, crescută în prezența insuficienței renale. Homocisteina este, de asemenea, crescută în homocisteinemia ereditară.
- Nivelurile scăzute de holotranscobalamină II sunt un marker util al deficienței timpurii de vitamina B₁₂. Poate fi utilizat la pacienții cu tulburări mieloproliferative. Nivelurile pot fi crescute în insuficiența renală.

management

- Tratamentul cauzei subiacente, ori de câte ori este posibil.
- Vitamina B₁₂ terapie (pot fi utilizate cianocobalamina, hidroxocobalamina sau metilcobalamina).
 - Doza inițială de hidroxocobalamină este de 1000 p . g, profund intramuscular zilnic timp de 1 săptămână.
 - Doza de întreținere este de 1000 ^g de hidroxocobalamină intramuscular o dată pe lună sau de 1000 ^g de cianocobalamină o dată la 3 luni la nesfârșit (doar când este necesar).
 - O alternativă acceptabilă este administrarea orală a 1000-2000 ^g de vitamina B₁₂ pe zi, timp de 1 lună, urmată de 125-500 pg pe zi pe termen nelimitat (doar când este necesar).
- Terapia cu fier cu sulfat feros 200 mg de trei ori pe zi pe cale orală trebuie începută imediat după începerea vitaminei B₁₂ terapie dacă pacientul are deficiență de fier asociată (anemie dimorfă—macrocitoză și hipocromie).

Q. Descrieți pe scurt testul Schilling sau testul de absorbție a vitaminei B₁₂.

- Testul Schilling demonstrează că există o insuficiență a vitaminei B₁₂ absorbție datorită lipsei factorului intrinsec. Rareori folosit în prezent.

Metodă și interpretare

- Pacientului aflat în jeun i se administrează 1 ^g de vitamina B₁₂ ^{radioactivă} pe cale orală și 1000 ^g de vitamina B₁₂ intramuscular. Vitamina B injectată ₁₂ saturează proteinele de legare astfel încât vitamina B ingerată ₁₂ este excretat prin urină. Doza radioactivă este măsurată în proba de urină de 24 de ore.

Etapa 1

- Persoanele normale excretă mai mult de 10% din radioactivitatea administrată în urina de 24 de ore.
- Pacienții cu deficit de factor intrinsec (de exemplu, anemie pernicioasă) excretă mai puțin de 5% din doza administrată.

Etapa 2

- Testul se repetă apoi cu factor intrinsec adăugat la vitamina B₁₂ ^{radioactivă}. Dacă defectul este corectat cu aceasta, se presupune că pacientul are deficiență de factor intrinsec (de exemplu, anemie pernicioasă).

Etapa 3

- Dacă defectul încă nu este corectat, este probabilă o leziune a intestinului subțire. Malabsorbția datorată florei bacteriene anormale din intestinul subțire poate fi corectată printr-un curs de 7 zile cu tetraciclină orală. Testul se repetă după o cură de 7 zile cu tetraciclină orală. Dacă defectul este corectat, se presupune că există o malabsorbție a vitaminei B₁₂ datorită florei bacteriene anormale din intestinul subțire.

Etapa 4

- Pacientului i se administrează enzime pancreatice timp de 3 zile și testul se repetă. Dacă defectul este corectat, malabsorbția este legată de o boală pancreatică.

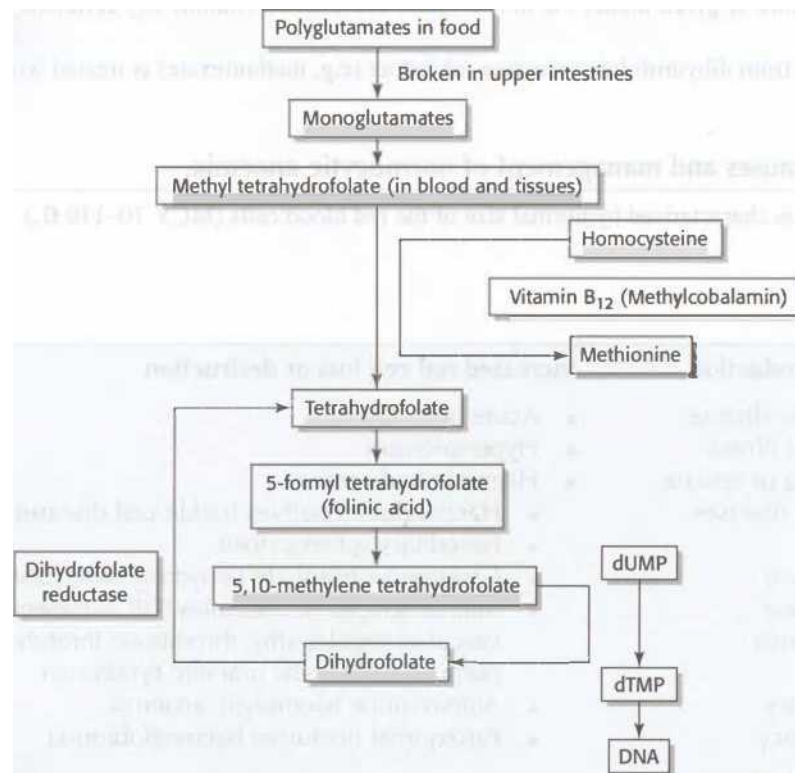
Î. Dă o scurtă descriere a acidului folic.

Q. Discutați pe scurt cauzele, manifestările, diagnosticul și managementul deficitului de folat.

Acid folic

- Acidul folic (acid pteroilglutamic - PGA) este compusul de bază al unui grup de derivați, denumiți folați. Acidul folic nu există ca atare în natură, dar este disponibil ca compus medicinal. Corpul obține folați din poliglutamații din alimente. Absorbția este în principal din jejun.
- Folatul este obținut atât din alimente vegetale, cât și din alimente de origine animală. O mare parte din ea este distrusă prin gătit.
- Folatul este stocat în principal în ficat. Rezervele se epuizează în aproximativ 3 luni și de aici manifestările deficienței de folați apar în aproximativ 3 luni.
- Necesarul zilnic normal de acid folic este de 100-200 pg

Metabolism



Cauzele deficitului de folat

- | | |
|---|---|
| • Inadequate intake or increased demand | Fiziologic - sarcina, alăptarea, copilăria
Patologice - afecțiuni maligne, anemii hemolitice, boli cronice exfoliative ale pielii, boli cronice inflamatorii și infecțioase, hemodializă |
| • Malabsorption | Boli ale intestinului subțire superior, cum ar fi sprue tropicale, boala celiacă, alcool, fenitoină, primidonă, metformină, colestiramină |
| • Antifolate drugs | Metotrexat, trimetoprim, pirimetamina, pentamidină, 5-fluorouracil, hidroxiuree |

Manifestări clinice

- Caracteristicile sunt similare cu cele observate cu vitamina B₁₂ deficit.
- Glosita.
- Degenerarea combinată subacută a măduvei spinării nu are loc.
- Risc posibil crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral (legat de niveluri crescute de homocisteină).

Diagnostic

- Niveluri scăzute de acid folic seric.
- Nivel scăzut de acid folic de celule roșii.
- Imaginea sângelui macrocitar.
- Măduva osoasă megaloblastică.
- Vitamina B serica normala sau ușor redusă și niveluri.
- Nivel crescut de homocisteină serică și nivel normal de MMA.

management

- Terapia cu acid folic.
 - O doză zilnică inițială de 5 mg pe cale orală, urmată de o doză de întreținere de 5 mg pe cale orală o dată pe săptămână.
 - Toate femeile gravide ar trebui să primească suplimente de acid folic (5 mg/zi) pe cale orală.
 - Acidul folic nu trebuie administrat niciodată fără vitamina B₁₂ în anemia pernicioasă Addisoniană sau alte anemii cu deficit de vitamina B₁₂. Dacă se administrează singur, caracteristicile neurologice ale vitaminei B₁₂ deficiența poate fi agravată sau precipitată.
- Deficitul de acid folic de la inhibitori de dihidrofolat reductază (de exemplu metotrexat) este tratat cu acid folinic (5-formil tetrahidrofolat).

Q. Enumerați cauzele și gestionarea anemiei normocitare.

Anemia normocitară se caracterizează prin dimensiunea normală a globulelor roșii (MCV 70-110 fL).

Cauze**Decreased red cell production**

- Anaemia of chronic disease
- Anaemia of critical illness
- Marrow hypoplasia or aplasia
- Myeloproliferative diseases
- Myelofibrosis
- Chronic renal failure
- Chronic liver disease
- Sideroblastic anaemia
- Hypothyroidism
- Adrenal insufficiency
- Pituitary insufficiency

Creșterea pierderii sau distrugerii eritrocitelor

- Pierdere acută de sânge
- Hipersplenism
- Tulburări hemolitice
 - Hemoglobinopatii (dreimonie)
 - Sferocitoză ereditară
 - Deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD).
 - Anemii microangiopatice (DIC-coagulopatie intravasculară diseminată, purpură trombocitopenică trombotică-sindrom uremic hemolitic)
 - Anemia hemolitică autoimună
 - Hemoglobinurie paroxistică nocturnă

Expansion of plasma volume

- Pregnancy

Investigatii

- Frotiu de sânge periferic (pentru tipul de anemie, anizocitoza eritrocitelor, tablou leucoeritroblastic, sferocite, celule țintă, punctaj bazofil).
- Numărul de reticulocite - normal, scăzut sau ridicat, în funcție de cauza subiacentă.
- Numărul total de leucocite și numărul de trombocite.
- Alte teste în funcție de posibila etiologie.

management

- Tratamentul este îndreptat către boala de bază.

Q. Discutați pe scurt despre anemia bolilor cronice.

- Cunoscută și sub numele de anemie de inflamație.
- Cea mai frecventă cauză a anemiei normocitare.
- La unii pacienți, MCV poate fi scăzut în producerea de anemie microcitară.
- Patogenie multifactorială: interleukina-6, hepcidina (reduce absorbția duodenală a fierului și blochează eliberarea fierului din macrofage și hepatocite) și alți câțiva mediatori proinflamatori. Mecanismele patogenetice finale sunt enumerate mai jos:
 - Suprimarea măduvei osoase.
 - Capacitatea afectată a celulelor reticuloendoteliale de a elibera fier (rezultă un nivel scăzut de fier seric).
 - Producție inadecvată de EPO.
 - Răspuns slab la EPO.
 - Supraviețuirea celulelor roșii ușor redusă.
- Apare într-o mare varietate de boli cronice, inclusiv afecțiuni inflamatorii, neoplasme și diferite boli sistemice, inclusiv artrita reumatoidă, hepatită, boli vasculare de collagen etc.
- Diagnosticul bolii cronice nu se aplică de obicei anemiilor asociate cu tulburări renale, hepatice sau endocrine.

Investigatii

- Frotiu periferic care prezintă eritrocite normocitare normocrome. Unele cazuri prezintă o imagine hipocromă microcitară.
- Majoritatea pacienților nu au asociate leucopenie sau trombocitopenie.
- Fier seric redus.
- TIBC redus.
- Niveluri reduse de transferină (datorită reglării în jos a sintezei transferinei ca urmare a creșterii feritinei).
- Niveluri crescute de feritină.

management

- Tratați boala cronică de bază.
- Eritropoietina umană recombinantă poate fi încercată dacă anemia nu este corectată după tratamentul bolii de bază.
- Deficiența de fier asociată poate necesita fier intravenos, deoarece nivelurile crescute de hepcidină inhibă absorbția GI a fierului.

Î. Discutați pe scurt despre anemia bolii critice.

- Anemia foarte răspândită la pacienții grav bolnavi și răniți.
- Aproximativ 97% devin anemici în ziua a 8-a de boală .

Patogeneza

- O durată de viață circulatorie scurtă a celulelor roșii din sânge.
 - Hemoliza.
 - Pierderi de la flebotomie și zonele procedurii invazive.
 - Scurge în locurile rănite.
 - Sângerări gastrointestinale.
- Scăderea producției de globule roșii.
 - Deficiențe nutriționale.
 - Anemia inflamatorie - proliferarea impletă a piecursorilor celulelor rosii, afectarea tabolismului de fier , productia redusa de EPO.

management

- Transfuzie de sânge:
 - La majoritatea pacienților în stare critică, transfuzați RBC dacă Hb <7 g/dL (strategie „restrictivă” pentru a-l menține între 7-9 g/dL). Cu toate acestea, la pacienții cu infarct miocardic acut sau când înțărarea de la ventilator este dificilă, se poate face transfuzie de sânge pentru a obține Hb > 10 g/dL.
- Minimizați pierderile de sânge (folosirea tuburilor de flebotomie de volum mic, testarea la punctul de îngrijire și testarea neinvazivă și eliminarea studiilor de laborator inutile).
- Eritropoietina este de puțin beneficiu.

Î. Care sunt cauzele pancitopeniei?

Pancitopenie cu măduvă osoasă celulară

- Boli primare ale măduvei osoase:
- Sindrom mielodisplazic (MDS)
 - Mielofibroza
 - Mielofiză
 - Leucemie cu celule păroase
 - Hemoglobinurie paroxistică nocturnă
- Boli sistemice:
- Hipersplenism
 - Folat sau vitamina B₁₂ deficit
 - Infecție severă
 - Lupus eritematos sistemic
 - Tuberculoză

Pancitopenie cu măduvă osoasă hipocelulară

- Anemie aplastică
- Leucemie aleucemică
- Unele MDS

Q. Definiți anemia aplastică. Discutați despre etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul anemiei aplastice.

Definiție

- Anemia aplastică este definită ca o afecțiune în care o măduvă osoasă acelulară sau marcat hipocelulară are ca rezultat pancitopenie (anemie, granulocitopenie, trombocitopenie) și nu există celule leucemice sau anormale în măduvă sau sânge.
- Pacienții cu citopenie moderată care nu necesită transfuzii sunt denumiți anemie hipoplazică.

Clasificare

Congenital
Dobândit

Anemie Fanconi, anemie Diamond-Blackfan Primară sau idiopatică (fără cauză definită)
Secundar (se poate identifica un agent sigur sau probabil)

Etiopatogenia anemiei aplastice (secundar)

Aplazia indusă de
medicamente

- Medicamente citotoxice
- Medicamente antibacteriene
- Tranchilizatoare
- Medicamente antitumorale
- Medicamente antiepileptice

Medicamente diverse

Substanțe
chimice Infecții
virale Diverse

Agenți de alchilare, antimetaboliți, alții

Cloramfenicol, sulfonamide, izoniazidă, arsenicale

Clorpromazină, meprobamat, clordiazepoxid, promazină, tioridazină Oxifenbutazonă, fenilbutazonă, indometacină, săruri de aur, diclofenac, D-penicilamină

Tolbutamidă, clorpropamidă

Clortiazidă, mepacrină, hidralazină, acetazolamidă, perclorat de potasiu, carbamazepină, carbimazol

Benzen, lindan (hexaclorura gamma benzen), DDT

Virusurile hepatitei, virusul Epstein-Barr, parvovirusul HIV

Pancreatită, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, fasciită eozinofilă, radiații

- Mai multe medicamente pot produce anemie aplastică fie datorită efectului toxic direct (dependent de doză, previzibil), fie a reacțiilor idiosincratice (independente de doză, imprevizibile).
- Există dovezi puternice care sugerează că anemia aplastică este o boală mediată imun. Factorii genetici contribuie, de asemenea, major și se crede că un factor genetic predispozant cu anumiți factori de mediu (daune induse de substanțe chimice, medicamente, viruși sau antigeni) duce la activarea limfocitelor și la reacția imună.

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice ale anemiei aplastice rezultă din complicațiile pancitopeniei (anemie, granulocitopenie, trombocitopenie).
- Anemia are ca rezultat slăbiciune, oboseală, lasitate, dispnee la efort și paloare.
- Granulocitopenia (neutropenia) are ca rezultat diverse infecții, dureri în gât, ulcere bucale și faringiene, febră cu frisoane și transpirații, infecții cronice ale pielii, infecții respiratorii recurente, pneumonie și septicemia.
- Trombocitopenia are ca rezultat diverse manifestări hemoragice, când numărul de trombocite este mai mic de 20.000/pL. Acestea includ sângerări în piele (echimoză, peteșii), epistaxis, menoragie, sângerare din gingii și tractul gastrointestinal, hemoragie retiniană și hemoragie cerebrală.
- Examenul fizic arată în mod caracteristic că lipsesc icterul, splenomegalia și limfadenopatia. Prezența acestora ar trebui să-l determine pe cineva să caute o boală asociată sau un diagnostic alternativ.
- Anemia aplastică poate coexista sau poate evolua către tulburări clonale, cum ar fi hemoglobinuria paroxistică nocturnă (PNH), sindromul mielodisplazic (MDS) sau leucemia mieloidă acută.

Anemia lui Fanconi

- Autosomal recesiv.
- Malformații congenitale — statură mică, microftalmie, cataractă, absența sau hipoplazia radiusului, micrognatia, rinichi ectopic, rinichi potcoave, canal arterial permeabil, defect septal ventricular, stenoză pulmonară, coarctare de aortă, malformație esofagiană sau duodenală, atrezie intestinală, micropenie, micropenie intestinală, testicule necoborâte, hipoplazie a uterului și vaginului, urechi proeminente, surditate.
- Pancitopenie progresivă.
- Predispoziție atât la afecțiuni maligne hematologice (MDS, leucemie mieloidă acută) cât și la tumori solide (carcinoame cu celule scuamoase ale capului și gâtului și regiunea anogenitală).

Diagnostic

- Hemoglobina este redusă.
- Numărul corectat de reticulocite este scăzut.
- Leucopenie și trombocitopenie.
- Studiu de frotiu periferic:
 - Anemie normocitară, normocromă.
 - Neutropenie cu limfocitoză relativă.
- Studiul măduvei osoase:
 - Măduvă hipocelulară sau acelulară marcată, fără infiltrate maligne sau fibroză.
 - Celulele hematopoietice sunt semnificativ reduse la absență.
 - Creșterea celulelor adipoase.
 - Rezervele de fier din măduva osoasă sunt de obicei crescute.
 - Ferul seric și saturația transferinei sunt crescute.
 - Studiile ferocinetice arată eliminarea întârziată a fierului radioactiv din sânge și absorbția crescută de către ficat.

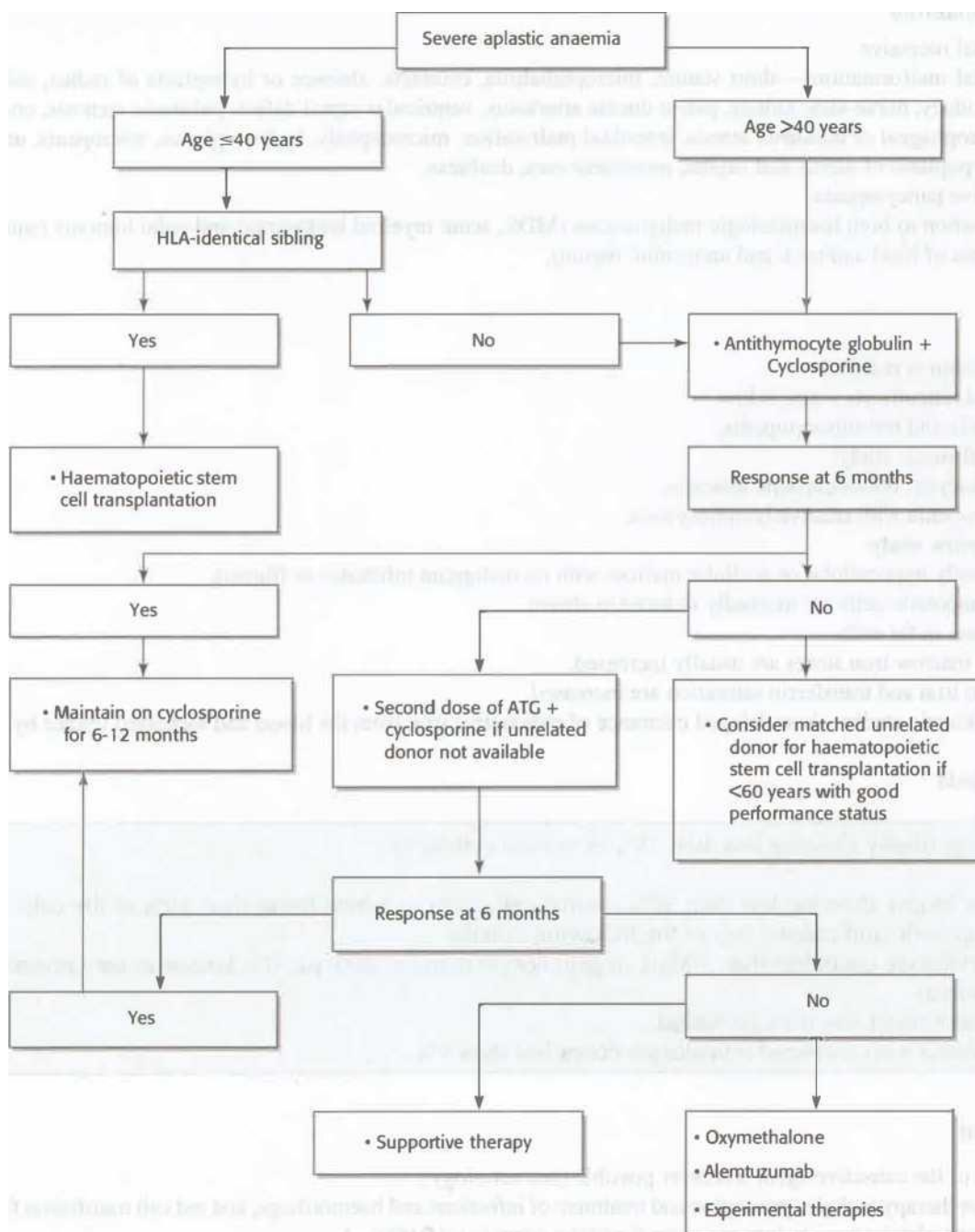
Aplazie severă

- O biopsie de măduvă care arată mai puțin de 25% din celularitatea normală SAU
 - Biopsie medulară care prezintă o celularitate normală mai mică de 50%, în care mai puțin de 30% din celule sunt hematopoietice și cel puțin două dintre următoarele criterii:
 - Număr de granulocite mai mic de 500/pL (dacă numărul de granulocite < 200/pL, este cunoscută ca anemie aplastică foarte severă)
 - Numărul de trombocite mai mic de 20.000/p . L
 - Anemia cu reticulocite corectat mai mic de 1 %
-

management

- Îndepărtarea agentului cauzal ori de câte ori este posibil (vezi etiologie).
- Terapia de susținere include prevenirea și tratamentul infecțiilor și hemoragiilor și transfuzia de celule roșii pentru anemie. Se fac transfuzii profilactice de trombocite dacă numărul de trombocite este < 10.000/pL.

- În anemie aplastică severă, transplantul de celule stem hematopoietice trebuie luat în considerare la pacienții cu vârsta sub 40 de ani, care au donatori HLA-identici. Pacienții cu vârsta peste 40 de ani prezintă un risc ridicat de boală grefă versus gazdă.
- Măsurile medicale pentru stimularea hematopoiezei și promovarea recuperării măduvei sunt indicate la pacienții cu vârsta peste 40 de ani sau când nu este disponibil un donator identic cu HLA.
 - Combinația de globulină anti-timocitară (ATG) sau globulină anti-limfocitară (ALG) împreună cu ciclosporină este tratamentul medical standard cu o rată de răspuns de 60-70%.
 - Ciclosporină singură dacă pacientul nu își poate permite ATG. Doza este de 3-7 mg/kg/zi în două prize divizate timp de cel puțin un an înainte de diminuare.
 - Alemtuzumab, un anticorp monoclonal împotriva antigenului CD52 care se găsește pe suprafața multor limfocite T poate fi utilizat pentru a trata anemia aplastică refractară la tratamentul de mai sus.
 - Androgenii (de exemplu, oximetazona) sunt uneori utili în cazuri moderate.
 - Steroizii au un rol redus în anemia aplastică, dar sunt utili în reducerea efectelor secundare ale ATG/ALG. Cu toate acestea, steroizii pot fi utili la copiii cu aplazie pură a celulelor roșii congenitale (sindromul Diamond-Blackfan) și la unii adulți cu aplazie pură a celulelor roșii.



Q. Discutați etiologia, clasificarea, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul anemiilor hemolitice.

- Anemiile hemolitice rezultă dintr-o rată crescută de distrugere a globulelor roșii. Durata de viață a celulelor roșii (normal 90-120 de zile) este scurtată.
- Măduva poate compensa distrugerea crescută a globulelor roșii prin producția crescută de globule roșii (până la opt ori).

Clasificare și cauze

Din cauza defectelor intraeritrocitare

- Congenitale •
 - Defecte ale membranei — sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară
 - Defecte ale hemoglobinei - anemie falciformă, talasemii, alte hemoglobine anormale (HbC, HbD etc.)
 - Defecte enzimatice - deficit de G6PD, deficit de piruvat kinaza
- Hemoglobinurie paroxistică nocturnă dobândită

Din cauza defectelor extraeritrocitare

- Anticorpi (autoimuni și aloimuni)
- Mecanice (de exemplu, valve cardiace protetice, anemie hemolitică microangiopatică)
- Medicamente (de exemplu dapsona, primachina)
- Infecții (de exemplu malarie)
- Boli inflamatorii și neoplazice

Caracteristicile clinice ale hemolizei

- Caracteristicile clinice comune ale hemolizei sunt enumerate mai jos. Simptomele și semnele specifice bolilor individuale sunt luate în considerare la bolile respective.

Istorie

- Icter ușor.
- Simptomele anemiei.
- Urina este de culoare normală la trecere (acholuric), dar se întunecă în picioare din cauza oxidării urobilinogenului la urobilină.
- Urina neagră („apa neagră”) cu hemoglobinurie în caz de hemoliza intravasculară (malarie, transfuzii de sange nepotrivite, deficit de G6PD).
- Pot fi prezente simptome de colelitiază. Hemoliza cronică este asociată cu o incidență crescută a calculilor biliari pigmentați.
- Criză acută în multe anemii hemolitice cronice care produce scăderea bruscă a hemoglobinei și uneori, febră, dureri articulare și dureri abdominale.
- Dureri splenice din creșterea rapidă a splinei sau f arcția splinei.
- Infecții.
- Istoricul familial este important în anemiile hemolitice congenitale.

Descoperiri fizice

- Icter ușor.
- Anemie.
- Splenomegalie în unele cazuri.
- Ulcere cronice ale picioarelor în unele cazuri.
- În unele anemii hemolitice congenitale, apare hipertrofia scheletică din cauza eritropoiezei crescute care determină expansiunea măduvei osoase. Aceasta se manifestă ca mărire a oaselor maxilare și bosing frontal și malocluzie a dinților din cauza creșterii excesive a maxilarului superior.
- Semne ale bolilor sistemice care predispun la hemoliză.
- Semne de colelitiază (colecistită sau obstrucție).

Diagnostic

- Diagnosticul anemiilor hemolitice poate fi luat în considerare sub două rubrici, recunoașterea hemolizei și recunoașterea

cauzei hemolizei.

Recunoașterea hemolizei

- Dovezi ale distrugerii eritrocitelor crescute.
 - Hiperbilirubinemie neconjugată, de obicei mai mică de 6 mg/dL. Poate să nu fie prezent în toate cazurile, deoarece depinde de capacitatea ficatului de a conjuga și de a elimina bilirubina.
 - Creșterea excreției de urobilinogen în urină.
 - Scăderea haptoglobinei plasmatică și a hemopexinei.
 - LDH plasmatic crescut.
 - Demonstrarea duratei de viață scurte a celulelor roșii (globule roșii marcate cu ⁵¹Cr).
- Dovezi ale producției crescute de eritrocite.
 - Creșterea numărului de reticulocite (reticulocitoză).
 - Macrocitoză (datorită numărului crescut de reticulocite și deficit de folat), policromazie și eritrocite nucleate în frotiul periferic.
 - Sferocite în sferocitoza ereditară și anemie hemolitică autoimună.
 - Anizopoikilocitoză marcată, eritrocite hipocrome și celule țintă observate în talasemii.
 - Eritrocite fragmentate în anemiile microangiopatice și valvulele cardiace protetice.
 - Hiperplazia eritroidă a măduvei osoase.
 - Modificări radiologice în anemiile hemolitice congenitale, de exemplu aspectul „părului la capăt” în radiografiile craniului.
- Dovezi specifice hemolizei intravasculare.
 - Hemoglobinemie.
 - Hemoglobinurie.
 - Metaemoglobinemie (în unele cazuri).
 - Hemosiderinurie (hemosiderină în urină), așa cum este demonstrată prin colorarea cu albastru prusac. Văzut în hemoliza intravasculară cronică.

Recunoașterea cauzei hemolizei

- Detaliile privind identificarea cauzei hemolizei sunt tratate în detaliu la bolile individuale.
- Cu toate acestea, testele efectuate în mod obișnuit includ unul sau mai multe dintre următoarele:
 - Examenul frotiu periferic (secerimi, sferocite, fragmente de hematii).
 - Testul lui Coombs.
 - Electroforeza hemoglobinei.
 - Pregătirea corpului Heinz.
 - Fragilitate osmotică, liza zaharozei și testul Ham.
 - Măsurarea activității enzimatică.

Tratament

- Terapie de susținere:
 - Transfuzii de sânge.
 - Tratamentul infecțiilor.
 - Tratamentul ulcerelor la nivelul picioarelor.
 - Tratamentul colelitiazelor simptomatice.
 - Splenectomie în cazuri selectate.
- Terapiile specifice pentru bolile individuale sunt tratate în cadrul bolilor respective.

Q. Subliniază pe scurt sferocitoza ereditară.

-
- Moștenire autozomal dominantă în mai mult de 75% din cazuri.
 - Caracterizat prin deficiența anchirinei, spectrinei, benzii 3 sau proteinei 4.2 - proteine transmembranare care leagă stratul dublu de celule roșii de scheletul membranei.
 - Acest lucru are ca rezultat eritrocite sferice (sferocite) care sunt mai susceptibile la liza osmotică. Cu toate acestea, cauza principală a anemiei este că celulele roșii cu suprafața membranei reduse nu sunt capabile să traverseze eficient splina; sunt sechestrați și scoși din circulație de către splină.

Caracteristici clinice

- Istoric familial puternic de anemie, icter, splenomegalie și colelitiază.
- 25% dintre pacienți au hemoliză compensată ușoară, sferocitoză minimă, niveluri aproape normale de hemoglobină, reticulocitoză ușoară (<6%) și splenomegalie ușoară.
- La copii, există întârziere de creștere din cauza hemolizei și modificări osoase datorate hipertrofiei măduvei.
- La adulți, există anemie, icter intermitent și splenomegalie moderată.
- Transfuzii de sânge regulate sunt necesare la un număr mic de pacienți care au boală severă care se transmite prin mecanism autozomal recesiv.

Complicații

- Ulcere cronice ale picioarelor.
- colelitiaza.
- Crize hemolitice (probabil din cauza măririi splinei în timpul infecțiilor și activării sistemului reticuloendotelial).
- Crize aplastice datorate infecției cu parvovirus B 19 care infectează selectiv celulele progenitoare eritropoetice și inhibă creșterea acestora.

Investigații

- Demonstrarea unei stări hemolitice (vezi mai sus).
- Demonstrarea sferocitelor în filmul de sânge.
- Volumul corpuscular mediu (MCV) este normal sau ușor scăzut la majoritatea pacienților, cu excepția cazurilor severe, când este scăzut. Concentrația medie a hemoglobinei corpusculare (MCHC) este crescută (2::34,5 g/dL) din cauza deshidratării celulare relative la mai mult de 50% dintre pacienți.
- Fragilitate osmotică crescută (poate fi absentă în cazurile ușoare; poate fi pozitivă în anemie hemolitică autoimună).
- Fluorescență redusă a eritrocitelor marcate cu eozin-5-maleimidă în analiza de bază prin citometrie în flux.
- Testul lui Coombs negativ.
- Demonstrarea aceleiași tulburări la alți membri ai familiei.

Tratament

- Splenectomia este tratamentul de elecție. Nu trebuie făcută până la vârsta de 6 ani. Splenectomia trebuie precedată de imunizarea pneumococică și *Haemophilus influenzae* și urmată de profilaxia cu penicilină (Pen-V 500 mg BID) la copiii mici. Pacienții cu caracteristici ușoare și hemoliză bine compensată pot fi tratați în așteptare, amânând splenectomia, dacă nu este indicat clinic.
- Suplimentarea cu acid folic la pacienții nesplenectomiți.

Q. Discutați etiologia, cauzele precipitante, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul deficitului de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD).

- Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD) este prima enzimă din șuntul hexoză monofosfat al căii Embden-Meyerhof, oferind putere reducătoare tuturor celulelor sub formă de NADPH (forma redusă de nicotină și adenină dinucleotidă fosfat). Deoarece celulele roșii din sânge nu conțin mitocondrii, această cale este singura lor sursă de NADPH; prin urmare, apărarea împotriva daunelor oxidative depinde de G6PD.
- Deficiența G6PD este o tulburare legată de X care are ca rezultat variante G6PD cu diferite niveluri de activitate enzimatică. Este cea mai frecventă deficiență enzimatică.
- Globulele roșii cu deficit de G6PD nu sunt capabile să mențină glutatiunea în stare redusă. Acest lucru are ca rezultat un răspuns afectat la medicamentele oxidante sau leziuni toxice.
- Peste 250 de variante de G6PD au fost descrise sugerând heterogenitate genetică. Cele trei variante comune sunt:
 - G6PD (A-) văzut la negrii africani; gradul de deficiență este ușor și hemoliza este autolimitată.
 - G6PD (B-) sau G6PD mediteranean, văzut în zona mediteraneană. Este forma severă de deficiență. Aceasta este cea mai frecventă variantă observată în India (alte variante raportate din India includ G6PD Kerala-Kalyan și G6PD Orissa).
 - G6PD Canton văzut în chineză.

Cauze precipitante/agravante ale hemolizei

- Medicamente (hemoliza este legată de doză) - de exemplu primachină, chinină, dapsonă, clorochină, aspirină, acid ascorbic, sulfonamide (în special sulfanilamidă, sulfacetamidă, sulfapiridină, sulfametoxazol), nitrofurantoină, L-dopa, dapsonă, vitamina K, chinidicinaceta, acidul ascorbic, fenazopiridină, cotrimoxazol, albastru de metilen, nitrofurantoină.
- Toxine - naftalina.
- Infecții virale și bacteriene (de exemplu, hepatitele A și B, Salmonella).
- Acidoză diabetică, infarct miocardic, exerciții fizice intense.
- Fasole - *Vicia faba* (în soiul mediteranean).

Caracteristici clinice

- Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, cu excepția cazului în care se ingerează vreunul dintre medicamentele sau alimentele incriminate. Expunerea este urmată de hemoliză, dezvoltare rapidă a anemiei și hemoglobinurie (urină colorată cu cola). Rareori apare anuria.
- Favismul este hemoliză în urma ingerării fasolei, *Vicia faba*. Este o caracteristică de tip mediteranean.
- Icterul neonatal este o caracteristică de tip mediteranean. Hemoliza nu pare să contribuie la aceasta la fel de mult ca afectarea conjugării bilirubinei și clearance-ul de către ficat. Icterul neonatal sever, dacă nu este tratat, poate da naștere la kernicterus.
- Anemie hemolitică cronică nesferocitară. Mulți astfel de pacienți au antecedente de icter neonatal sever, anemie cronică exacerbată de stresul oxidativ care necesită de obicei transfuzii de sânge, reticulocitoză, calculi biliari și splenomegalie. Hemoliza este în principal extravasculară.
- În soiul african, creșterea *P. falciparum*- în celulele roșii este semnificativ lentă și, prin urmare, acești pacienți sunt protejați de malarie.

Investigații

- Dovezi de hemoliză intravasculară.
- Anemia care se agravează până în zilele 7-8.
- Corpii Heinz (precipită de hemoglobină denaturată) în globulele roșii periferice.
- Diagnosticul este confirmat prin estimarea activității G6PD a celulelor roșii. Acest lucru ar trebui făcut la câteva zile după episodul acut. Estimarea activității G6PD în timpul sau imediat după hemoliza acută poate da o valoare normală falsă, deoarece celulele roșii și reticulocitele tinere au niveluri G6PD aproape normale.

management

- Îndepărtarea agentului ofensator și evitarea utilizării ulterioare a acestuia.
- Terapie de susținere pentru anemie, cum ar fi transfuzia de sânge.
- Tratamentul infecției.

Q. Descrieți structura hemoglobinei normale.

- Hemoglobina este o proteină conjugată cu greutate moleculară 64, kDa. Constă din două perechi de lanțuri polipeptidice la fiecare dintre care este atașat un hem. Fiecare lanț polipeptidic este compus dintr-un număr de aminoacizi. Fierul este sub formă de stare feroasă (Fe^{++}). Anomaliile care au ca rezultat conversia în stare ferică duc la hemoglobină anormală care nu este capabilă să lege oxigenul.
- Pe baza numărului și secvenței de aminoacizi, lanțurile polipeptidice sunt clasificate în următoarele tipuri:

• Lanțuri alfa (α)	• Lanțuri gamma (γ)	• Lanțuri Epsilon (ϵ)
• Lanțuri beta (β)	• Lanțuri Delta (δ)	• Lanțuri Zeta (ζ)

- Există 3 hemoglobine embrionare observate în perioada embrionară timpurie: Hb Portland I ($\alpha_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\alpha_2\epsilon_2$), Hb Gower II ($\alpha_2\zeta_2$). Mai târziu, în viața fetală, există o trecere la producerea lanțurilor α și γ , rezultând Hb-F. La naștere, există o trecere suplimentară de la producția de lanțuri γ la producția de β și 6 lanțuri, rezultând Hb-A și Hb-A2.

- Hemoglobina A (Hb-A) care cuprinde aproximativ 97% din hemoglobina celulelor roșii adulte, constă din două lanțuri alfa și două beta ($\alpha_2\beta_2$).
- Hemoglobina F (Hb-F) care reprezintă aproximativ 70-90% din hemoglobina fetală este formată din două lanțuri alfa și două gama ($\alpha_2\gamma_2$).
- Hemoglobinele normale observate la adult sunt Hb-A și Hb-A₂ ($\alpha_2\delta_2$), iar fătul sunt Hb-F și Hb-Bart ($-\gamma_4$).

Î. Cum clasificați hemoglobinopatiile (tulburări ereditare ale hemoglobinei; tulburări ale structurii și sintezei hemoglobinei)?

- Hemoglobinopatiile sunt tulburări care se datorează anomaliilor structurale ale lanțurilor globinei ale hemoglobinei (defect calitativ). Cu toate acestea, în practică, acest termen se aplică tulburărilor care afectează structura, funcția sau producția de hemoglobină din cauza anomaliilor în formarea globinei.

Clasificare

Qualitative haemoglobinopathies

- Haemoglobin S
- Haemoglobin C
- Haemoglobin D Punjab
- Altered oxygen affinity
 - High affinity haemoglobin
 - Low affinity haemoglobin
- Haemoglobins that oxidise easily
 - Unstable haemoglobin
 - M haemoglobin

Hemoglobinopatii cantitative

- Talasemii (α , β -talasemie)

Hemoglobinopatii combinate calitative și cantitative

- Hemoglobina E
- Siclemie ! β -talasemie

Hemoglobinopatii dobândite

- Metaemoglobinemie
- Carboxihemoglobinemie

- Anormalitatea calitativă a hemoglobinei rezultă din modificări ale secvenței de aminoacizi a lanțurilor polipeptidice care produc hemoglobine defecte structural.
- Anormalitatea cantitativă a hemoglobinei rezultă din formarea de catene polipeptidice afectate sau absente, dar secvența de aminoacizi este normală.

Moștenire

- Subiecții care moștenesc o genă normală și una anormală sunt heterozigoți. Starea heterozigotă este de obicei denumită trăsătură (de exemplu, trăsătură de celule falciforme; trăsătură Hb-S; Hb-AS).
- Subiecții care moștenesc două gene anormale identice sunt homozigoți. Starea homozigotă este de obicei denumită boală (de exemplu, boala secerică sau boala Hb-S sau Hb-SS).
- Subiecții care moștenesc două gene anormale diferite sunt heterozigoți dubli (de exemplu, Hb-SC; Hb-S β -talasemie etc.).

Q. Discuțați patogeneza, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul anemiei falciforme.

- Anemia falciformă rezultă dintr-o hemoglobină anormală cunoscută sub denumirea de hemoglobină-S (Hb-S) sau hemoglobină cu celule falciforme. Leziunea moleculară din Hb-S este înlocuirea valinei cu acidul glutamic la al șaselea reziduu al lanțului beta (Hb-S^{GLU⁶ → VAL⁶}).
- Anemia falciforme este starea homozigotă pentru gena Hb-S (**Hb-SS**). Se transmite ca o boală autosomal recesivă.
- Starea heterozigotă (Hb-AS) este cunoscută sub denumirea de trăsătură de celule falciforme.
- În India, este comună în rândul anumitor triburi din India de Sud, Assam, Bihar și Orissa.

Patogeneza

- Deoxigenarea face ca celulele roșii care conțin Hb-S să devină rigide și deformat, asumând o formă de seceră sau semilună (celule în formă de seceră). Aceste modificări sunt reversibile prin reoxigenare. Cu toate acestea, secerizarea poate deveni permanentă, iar apoi celulele roșii sunt numite secera ireversibil.
- Consecințele secerării sunt următoarele:
 - Ocluzia circulației microvasculare de către celulele falciforme ducând la ischemie tisulară și infarct (criză de infarct). Vaso-ocluzia implică, de asemenea, leucocite, celule endoteliale activate, metabolizare alterată a oxidului nitric și hipercoagulabilitate.
 - Distrugerea celulelor falciforme de către sistemul reticuloendotelial rezultând hemoliză.

Factori care promovează secerizarea

- Hemoglobina F (Hb-F) inhibă puternic secerizarea. Drepanocitoza în India este asociată cu creșterea Hb-F și, prin urmare, este o tulburare ușoară.
- Hb-S conferă o oarecare protecție împotriva malariei cu *Plasmodium falciparum*, astfel încât acești pacienți sunt relativ rezistenți la malarie.

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Febră • Flux sanguin lent • Tensiune scăzută de oxigen • pH scăzut (acidoză) | <ul style="list-style-type: none"> • Hb-C și Hb-D • Creșterea celulelor roșii 2,3-DPG • Reducerea conținutului de apă cu celule roșii |
|---|--|

Caracteristici clinice la copii

- Manifestările clinice sunt absente în primele 6 luni de viață, deoarece nivelurile ridicate de Hb-F protejează celulele roșii de secerizare.
- Infecțiile cu pneumococ, meningococ, *E. coli* și *H. influenzae* sunt frecvente. Meningita pneumococică sau pneumonia cu septicemie este deosebit de frecventă.
- Sindromul mână-picior (dactilită) se datorează microinfarctului oaselor carpiene și tarsale.
- Sindromul de sechestrare splenică este acumularea brusca de sange in splina care are ca rezultat splenomegalie, hipovolemie si soc, necesitand transfuzii de sange prompte.
- Splenomegalia este prezentă în timpul copilăriei timpurii. Dar episoadele repetate de infarct splenic duc în cele din urmă la atrofia splinei (autosplenectomie). Până la vârsta de aproximativ 8 ani, splina nu mai este palpabilă și se reduce la un mic rest fibros.
- Sindromul toracic acut apare atât la copii, cât și la adulți. Indică apariția unui nou infiltrat pulmonar pe radiografia toracică și se poate dezvolta din cauza infecției, emboliei adipoase sau vaso-ocluziei vasculare pulmonare. Este de obicei însoțită de durere în piept, febră, detresă respiratorie și hipoxemie.
- Altele sunt sindromul coronarian acut și accidentul vascular cerebral.

Caracteristici clinice la adulți

Anemie

- Tipul hemolitic sever de anemie.
- Deficitul secundar de folat exacerba anemia.
- Anemia cu crom duce la oboseală, infecții frecvente, cardiomegalie și suflu sistolic.

Crize de infarct (criză vaso-ocluzivă)

- Cele mai frecvente manifestari sunt atacurile bruste de dureri osoase si dureri abdominale cu sau fara febra.
- Durerea osoasa se datoreaza ischemiei si infarctului. Necroza avasculară a capului femural este frecventă.
- Infarctul mezenteric duce la dureri abdominale acute.
- Infarct splenic și autosplenectomie (consultați înapoi).
- Infarctul cerebral are ca rezultat hemiplegie.
- Infarctul pulmonar are ca rezultat sindromul toracic acut. Aceasta se manifestă ca durere toracică acută și infiltrate pulmonare pe radiografia toracică mimând pneumonia. De obicei, sindromul toracic acut apare la trei zile de la debutul unei crize vaso-ocluzive.

- Infarctul papilelor renale are ca rezultat hematurie.
- Microinfarctele retiniene duc la pierderea vederii.

Crize aplastice

- Criza aplastică rezultă din suprimarea temporară a măduvei după infecții, în special cu parvovirus B19 uman.

Crize hemolitice

- Crizele hemolitice sunt episoade de sechestrare crescută și distrugere a globulelor roșii. Se manifestă clinic ca o scădere bruscă a hemoglobinei și o creștere rapidă a ficatului și a splinei.

Alte manifestări

- Accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, aritmii cardiace.
- Ulcere cronice ale picioarelor.
- colelitiaza.
- *cu Salmonella*.
- Proteinurie, pielonefrită, necroză papilară renală, insuficiență renală.
- Priapism.
- Hipertensiune pulmonară.
- Bosing frontal al craniului, oase malare proeminente și dinți protuberanți rezultați din hiperplazia măduvei.
- Supraîncărcare cu fier din cauza transfuziilor repetate.

Investigații

- Demonstrarea unei stări hemolitice.
- Sângele periferic poate prezenta caracteristici ale hiposplenismului (corpi Howell-Jolly, celule țintă și celule roșii contractate neregulate).
- „Testul de falciformă” este demonstrația deformare a globulelor roșii atunci când este amestecat cu o soluție de metabisulfid de sodiu.
- Teste de solubilitate a hemoglobinei.
- Electroforeza hemoglobinei. Nu există Hb-A, 80-95% Hb-SS și 2-20% Hb-F. În trăsătura celulelor falciforme (starea heterozigotă), Hb-S este 20%, iar restul este Hb-A.
- Teste pentru supraîncărcare cu fier (nivelurile de feritine serice, saturația transferinei, concentrația de fier hepatic folosind specimenul de biopsie hepatică, măsurarea fierului hepatic cu ajutorul RMN).
- Diagnosticul prenatal se face prin analiza ADN-ului din celulele lichidului amniotic la 7-10 săptămâni de gestație.

management

- Măsuri generale:
 - Suplimentare cu acid folic, 5 mg pe zi.
 - Evitarea răcelii, deshidratării și hipoxiei.
 - Prevenirea și identificarea promptă și tratarea infecțiilor cu antibiotice.
 - Fenoximetil penicilină 250 mg pe zi începând cu vârsta de 2 luni și continuat timp de 5 ani.
 - Vaccinarea pneumococică la pacienții tineri. De asemenea, la adulții care au hiposplenism.
- Transfuzie de sânge:
 - Transfuzia necesară pentru a crește capacitatea de transport a oxigenului, pentru a înlocui celulele roșii rigide, în formă de seceră, cu celule normale, deformabile, reducând astfel hemoliza și restabilind fluxul sanguin. De asemenea, reduce producția de HB-S.
 - Indicată pentru anemie severă datorată crizei aplastice și sechestrare acută a splenului.
 - Transfuzia de schimb pentru a reduce Hb-S la sub 30% cu creșterea hemoglobinei la mai mult de 10 g/dL este recomandată pentru sindromul toracic acut sever, sepsisul sever și accidentul vascular cerebral acut.
 - Transfuzia cronică pentru a menține Hb-S sub 30% este principala prevenție secundară a accidentului vascular cerebral.
- Crizele de infarct sunt gestionate cu hidratare, oxigen, analgezice și transfuzie cu concentrat de celule roșii în cazuri selectate.
- Criza de sechestrare splenică se tratează cu transfuzii de sânge.
- Accidentele vasculare cerebrale recurente (infarctele cerebrale) se tratează cu transfuzii cronice lunare.
- Sindromul toracic acut se tratează cu antibiotice, menținerea oxigenării arteriale și dacă este necesar, schimbul transfuziei.

- Criza aplastică este tratată cu transfuzii de celule roșii pentru menținerea hemoglobinei.
- Ulcerele cronice ale picioarelor sunt tratate cu ridicarea membrului, pansamente zilnice cu sulfat de zinc și transfuzie schimbătoare în cazuri extreme.
- Hidroxiureea (hidroxicarbarnidă) poate fi utilizată la pacienții cu simptome severe. Crește producția de Hb-F și reduce criza vaso-ocluzivă.
- Managementul supraîncărcării cu fier folosind chelatori de fier (deferamină, deferipronă sau deferasirox).
- Transplantul de celule stem hematopoietice este curativ.

Î. Dă o scurtă descriere a metaheoglobinemiei.

- Transportul normal de oxigen depinde de menținerea hemoglobinei în stare redusă (Fe^{++}). Când hemoglobina este oxidată la metaheoglobină, fierul hem devine Fe^{+++} și este incapabil să lege oxigenul. Globulele roșii normale conțin mai puțin de 1% metaheoglobină. Un exces de methemoglobină în sânge se numește metaheoglobinemie. Clinic, atunci când nivelul de metaheoglobină depășește 1,5 g/dL, pacientul dezvoltă cianoză. La niveluri mai înalte, ei dezvoltă dureri de cap, slăbiciune și dificultăți de respirație (din cauza hipoxiei).

Cauze

- Deficitul de metaheoglobin reductază (congenital).
- Metaheoglobinemie dobândită rezultată din expunerea la anumite medicamente și toxine, de exemplu nitriți și nitrați, prima chină, dapsonă, fenacetină, fenazopiridină, metoclopramidă, nitroglicerină.
- M hemoglobine (variante de hemoglobină). Sunt identificate cinci variante de hemoglobină - Hb M Boston, Hb M Iwate, Hb M Saskatoon, Hb M Hyde Park și Hb M Milwaukee.

Tratament

- Deficitul de metaheoglobin reductază este tratat cu albastru de metilen oral sau acid ascorbic.
- Metaheoglobinemia severă este tratată cu albastru de metilen intravenos.
- Hemoglobinele M nu necesită tratament.

Î. Ce sunt talasemiile? Care sunt formele comune și genetica talasemiilor?

- Defectul fundamental în talasemii este reducerea sau absența sintezei unuia dintre lanțurile globinei.
- Există două grupe principale de talasemii:
 - a-talasaemia, unde sinteza unui lanț este afectată.
 - 13-talasaemia, unde sinteza a 13 lanțuri este afectată.

Forme comune

a-talasemii	13-talasemii
<ul style="list-style-type: none"> • trăsătură a-talasemie • Boala hemoglobină-H • Hemoglobină-Bart (hidrops fetal) • 	<ul style="list-style-type: none"> • 13-talasemie minoră (stare heterozigotă) • 13-talasemie intermedia • 13-talasemie majoră (anemie Cooley; stare homozigotă)

Genetica

- În 13-talasaemia homozigotă, fie nu sunt produse 13-lanțuri normale (13^0), fie producția de 13-lanțuri este redusă semnificativ (13^+). Excesul de lanțuri a se combină cu orice lanțuri 13, Y și 8 sunt produse, rezultând cantități crescute de Hb A₂ și Hb F și, în cel mai bun caz, o cantitate mică de Hb A. Thalasaemia intermedia, se poate datora $13^+/13^+$, 13713^+ sau unei combinații de 13^+ și a-talasaemia, unde există o precipitare redusă a lanțului a și o eritropoieză și hemoliză mai puțin eficiente. Se poate datora, de asemenea, combinației persistenței ereditare a Hb-F cu 13-talaseria homozigotă.
- Există patru gene pentru lanțul a, câte două pe fiecare cromozom. Poate să apară ștergerea unei gene a lanțului a (a^+) sau a ambelor gene a lanțului a (a^0) pe fiecare cromozom. Ștergerea unei gene a din unul sau ambii cromozomi produce trăsătura a-talasemie. Deleția a trei gene a produce Hb H (134). Dacă toate cele patru gene sunt absente, nu există o sinteză a lanțului a și este prezentă numai

Hb Bart (-y4). Este incompatibil cu viața. Bebelușii fie sunt născuți morți la 28-40 de săptămâni, fie mor la scurt timp după naștere. Sunt palizi, edematoși și au ficat și splină mari (hydrops foetalis).

Q. Discuțați caracteristicile clinice, investigațiile importante și managementul α -talasemiei majore (anemie Cooley).

- 13-talasemie majoră este starea homozigotă a 13-talasemiei. 13 sinteza lanțului este absentă sau redusă semnificativ.
- În India, comun în rândul comunităților precum Sindhi, Punjabi, Gujarat, Parsee. Mai puțin frecvente în India de Sud.
- Anemia apare din cauza distrugerii RBC combinate în măduva osoasă (eritropoieza inefficientă) și splină.
- Anemia și oxigenarea deficitară a țesuturilor stimulează producția crescută de EPO a rinichilor, care determină în continuare eritropoieza măduvei, rezultând o activitate inefficientă crescută a măduvei și deformările osoase clasice.

Caracteristici clinice

- Anemia severă (de obicei se dezvoltă la vârsta de 6-24 de luni) și complicațiile acesteia.
- Întârzierea creșterii și dezvoltării, probleme de hrănire, diaree și iritabilitate.
- Splenomegalie, uneori masivă.
- hepatomegalie.
- Hiperplazia măduvei osoase care are ca rezultat deformări ale oaselor lungi ale picioarelor și modificări cranio-faciale (profundarea craniului, eminența malară proeminentă, deprimarea podului nasului, tendința la o înclinare mongoloidă a ochiului și hipertrofia maxilarelor, care tinde să expună dinții superiori).
- Dezvoltarea maselor din hematopoieza extramedulară. Masele paraspinale pot produce compresia cordonului.
- Risc crescut de tromboză, în special la pacienții care nu sunt transfuzați sau transfuzați rar și la pacienții care sunt splenectomizați.
- Depunerea de fier în țesuturi (hemosideroză) care duce la insuficiență de organ. Acest lucru se poate datora absorbției gastrointestinale crescute a fierului și poate apărea chiar și fără fier administrat exogen.
 - Hemosideroza pancreatică care duce la diabet.
 - Hemosideroză hepatică care duce la ciroză.
 - Hemosideroză cardiacă care are ca rezultat aritmii, blocaje cardiace și insuficiență cardiacă congestivă (cauze primare de deces).
- Depunerea de fier în diferite organe endocrine duce la deficiența de hormon de creștere, pubertate întârziată, hipogonadism hipogonadotrop, metabolism afectat al glucozei și diabet zaharat de tip 1, osteopenie, hipotiroidism și hipo paratiroidism.
- Pacienții tratați corespunzător pot supraviețui peste 40 de ani.

Investigații

- Anemie microcitară, hipocromă severă cu poikilocitoză (picătură de lacrimă spiculată și celule alungite), celule țintă și eritrocite nucleate.
- Testul de fragilitate osmotică arată rezistență crescută la hemoliză.
- Niveluri semnificativ reduse sau absente ale hemoglobinei A (Hb-A).
- Niveluri crescute de hemoglobină F (>92%).
- Radiografia craniului evidențiază un aspect de „păr pe cap” și lărgirea generalizată a spațiilor medulare.
- Dovezi că ambii părinți au talasemie minoră.

management

- Suplimentarea cu acid folic.
- Transfuzii de sânge repetate pentru a menține Hb > 10 gm/dL. Transfuziile regulate suprimă eritropoieza pentru a preveni deformările scheletice și splenomegalia și inhibă absorbția crescută a fierului gastrointestinal.
- cu Desferiox ami ne pentru chelarea fierului și creșterea excreției de fier. Indicată dacă feritina serică > 1500 μ g/L. Deferiprona și deferasiroxul sunt chelatori orali ai fierului.
- Splenectomia este indicată la copiii cu splenomegalie simptomatică masivă și la cei cu nevoi de transfuzie în creștere progresivă (peste 200-250 ml/kg/an de globule roșii compactate).
- Transplantul alogen de măduvă osoasă la pacienții tineri.
- Managementul complicațiilor asociate, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă și endocrinopatiile.

Q. Discutați pe scurt talasemia minoră (trăsătură) și talasemia intermedia.

Talasemia minoră

- Denumit și purtător de 13-talasemie sau trăsătură de 13-talasemie.
- Această stare de purtător comun este de obicei asimptomatică.
- Anemia este ușoară sau absentă.
- Frotiul de sânge periferic arată eritrocite sever microcitare și hipocrome cu celule țintă.
- Distribuția celulelor roșii (**RDW**) poate ajuta la diferențierea deficitului de fier și a anemiei sideroblastice de talasemie. **RDW** va fi crescut la >90% dintre persoanele cu deficit de fier, dar la doar 50% dintre persoanele cu talasemie. **RDW** este de obicei crescută în anemia sideroblastică.
- Fierul seric și feritina sunt normale.
- Electroforeza hemoglobinei arată o creștere a Hb-A2 (3,5-7,5%) și adesea o creștere a Hb-F (0,5-4,0%).
- Evitați fierul, cu excepția cazului în care deficiența de fier a fost documentată.
- Consilierea genetică este importantă pentru a preveni transmiterea stării de purtător de la ambii părinți.
- Diagnosticul prenatal în sarcina cu risc ridicat prin biopsie a vilozităților coriale la 11 săptămâni.

Talasemia intermediară

- Pacienții au în general anemie ușoară până la moderată (Hb 7-9 g/dL).
- Pacienții pot prezenta splenomegalie ușoară, deformări osoase, calculi biliari și ulcere cronice ale picioarelor.
- De obicei nu sunt necesare transfuzii de sânge.
- Trebuie furnizate suplimente de acid folic.

Î. Oferiți o scurtă descriere a hemoglobinuriei nocturne paroxistice (PNH).

- O expansiune clonală nemalignă dobândită a uneia sau mai multor celule stem hematopoietice.
- Celulele stem și descendenții lor au proteine CD55 și CD59 deficitare pe membrana lor (defect de membrană dobândit). Acest lucru face ca celulele roșii să fie susceptibile la liză intravasculară mediată de complement prin cale alternativă.

Caracteristici clinice

- Se observă în principal la adulți, de obicei la vârsta mijlocie. Ambele sexe sunt afectate în mod egal.
- Prezintă cu trecerea urinei de culoare închisă, de obicei noaptea sau dimineața; apare intermitent.
- Disfagie datorată spasmului esofagian și dureri abdominale în 10% cazuri.
- Icter ușor și hepatosplenomegalie ușoară sunt adesea prezente.
- tromboze intravasculare frecvente; se poate dezvolta în vasele cerebrale, porte sau mezenterice.
- Poate începe sau poate evolua spre anemie aplastică.

Diagnostic

- Investigațiile arată anemie, reticulocitoză, diferite grade de trombocitopenie și leucopenie, bilirubină crescută și hemosiderinurie.
- Măduva osoasă celulară cu hiperplazie eritroidă.
- Diagnosticul este confirmat de testul Ham și testul de liză a zaharozei.
 - Testul sunca verifică dacă celulele roșii din sânge devin mai fragile atunci când sunt plasate în acid ușor.
 - În testul de liză a zaharozei, celulele roșii ale pacientului sunt plasate în soluție de zaharoză cu putere ionică scăzută și observate pentru hemoliză.
 - Aceste teste nu pot detecta în mod fiabil populațiile mici de celule roșii afectate.
 - Testul jambonului poate fi pozitiv și în anemia diseritropoietică congenitală, iar testul de liză a zaharozei poate fi pozitiv în anemia megaloblastică și anemia hemolitică autoimună.
- Deficiența CD57 și CD59, așa cum se arată prin metoda citometrică în flux, este un test rapid și sensibil pentru diagnostic.

Tratament

- Sprijin în principal cu transfuzii de sânge și controlul infecțiilor.
- Terapia cu fier este adesea necesară din cauza pierderii de urină.

- Steroizii pot fi utili în unele cazuri.
- Eculizumab:
 - Inhibă hemoliza intravasculară mediată de complement prin blocarea formării complexului de atac membranar (MAC - constă din C5b, C6, C7, C8 și C9), componenta citolitică a sistemului complementului.
 - Eculizumab este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de complementul C5, prevenind activarea acestuia la C5b și, prin urmare, inhibă formarea MAC.
- Transplantul de celule stem este curativ.

Î. Oferiți o scurtă descriere a anemiilor hemolitice autoimune.

Î. Care este semnificația testului lui Coombs?

Î. Discutați pe scurt despre boala hemaglutinină rece (CHAD).

Q. Scrieți pe scurt despre hemoglobinuria paroxistică rece (PCH).

Î. Scrieți o scurtă notă despre anemia hemolitică imună indusă de medicamente.

Anemiile hemolitice autoimune (AIHA)

- Un grup de tulburări dobândite în care se dezvoltă anticorpi împotriva antigenelor celulelor roșii. Acești anticorpi provoacă distrugerea eritrocitelor, ducând la anemie hemolitică.
- Anemiile hemolitice autoimune pot fi clasificate în două moduri:
 1. Pe baza tipului de anticorp.
 2. Pe baza etiologiei.

Clasificare

Pe baza tipului de anticorp	Pe baza etiologiei
<ul style="list-style-type: none"> • Anticorp cald hemolitic autoimună anemie (AIHA caldă) <ul style="list-style-type: none"> • Medicamente (de exemplu, metildopa, peniciline, chinidină) • Tulburări autoimune (LES, altele) • Idiopat • Leucemie limfatică cronică • limfomul Hodgkin • Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la rece (AIHA la rece) <ul style="list-style-type: none"> • Boala hemaglutinină rece (CHAD) • Hemoglobinurie paroxistică rece (PCH) • Asociat cu micoplasmă, lym phoma • Asociat cu gammapatie monoclonală IgM de semnificație nedeterminată 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemie hemolitică dobândită autoimună idiopatică (50%) <ul style="list-style-type: none"> • Anemie hemolitică dobândită autoimună secundară (50%) <ul style="list-style-type: none"> • Medicamente - de exemplu metildopa, peniciline, chinidină • Leucemie limfocitară cronică (LLC) • Limfoame • infecție cu <i>M. pneumoniae</i> • Mononucleoza infectioasă • LES și alt țesut conjunctiv

- Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi caldi (AIHA caldă) este cauzată de anticorpii care reacționează cu celulele roșii la 37 °C. Majoritatea acestora sunt din clasa IgG. Celulele roșii sunt acoperite cu IgG sau IgG plus C3d.
- Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la rece (AIHA la rece) este cauzată de anticorpii care reacționează cu celulele roșii la temperaturi sub 20 °C, iar majoritatea sunt din clasa IgM. Celulele roșii sunt de obicei acoperite numai cu C3d.

Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi cald

- Polipeptidele Rhesus (Rh) sunt cele mai comune ținte pentru autoanticorpi la pacienții cu AIHA cald.
- Majoritatea pacienților cu AIHA caldă idiopatică sunt femei în a patra sau a cincea decadă de viață.

- Caracteristicile clinice includ anemie, icter, hepatosplenomegalie (20% cazuri) și manifestări ale bolii de bază. Cazurile acute sunt prezente cu hemoliză intravasculară. Cazurile cronice apar mai frecvent și se prezintă cu hemoliză extravasculară. Tromboembolismul venos poate apărea la mulți pacienți.
- Diagnosticul se bazează pe dovezi de hemoliză, sferocite și macrocite în sângele periferic și teste Coombs pozitive directe și indirecte. În unele cazuri, trombocitopenia autoimună poate fi prezentă împreună cu hemoliză (*sindromul Evan*).
- Excluderți lupusul eritematos sistemic subiacent, limfomul și leucemia.

Testul lui Coombs

- În testul Coombs direct (testul direct antiglobulină), celulele roșii ale pacientului sunt spălate și suspendate în soluție salină. Se adaugă globulină antiumană de iepure. Aglutinarea globulelor roșii indică prezența anticorpilor pe suprafața globulelor roșii.
- În testul Coombs indirect, în serul pacientului se adaugă celule roșii normale și globulină antiumană de iepure. Aceasta produce aglutinarea celulelor roșii dacă sunt prezenți anticorpi în ser.

Tratament

- Prednisolon 60 mg pe zi, inițial, în primele 2-4 săptămâni, urmată de reducerea treptată. Când se obține o doză de 20 până la 30 mg pe zi de prednison la un adult, cu o remisiune persistentă, așa cum este indicat de nivelul stabil de hemoglobină și scăderea numărului de reticulocite, se recomandă să se înceapă dozele de prednison în zilele alternative.
- Pacienții cu hemoliză deosebit de rapidă pot avea nevoie de metilprednisolon intravenos la o doză de 250 până la 1000 mg/zi timp de 1 până la 3 zile.
- Transfuzia de sânge este evitată pe cât posibil, dar poate fi folosită ca măsură temporară la pacienții în stare critică. Datorită prezenței autoanticorpilor, poate fi dificil să se obțină sânge încrucișat. Într-o astfel de situație, cel mai bine este să utilizați sânge compatibil ABO și Rh sub acoperirea hidrocortizonului intravenos.
- Danazolul poate fi utilizat în asociere cu prednison ca terapie de primă linie, permițând o durată mai scurtă a terapiei cu prednison.
- Splenectomie la pacienții care nu au avut un răspuns satisfăcător la corticosteroizi inițiali, care recidivează după ce au răspuns sau care necesită echivalentul a mai mult de 10 până la 15 mg prednison pe zi pentru a menține un nivel acceptabil de hemoglobină.
- Imunoglobulina intravenoasă pentru pacienții refractari la terapia convențională cu corticosteroizi; poate fi folosit și ca o posibilă măsură de temporizare înainte de a face o splenectomie.
- Rituximab:
 - Un anticorp monoclonal umanizat îndreptat împotriva CD20 pe celulele pre-B și limfocitele B mature.
 - Util în cazuri refractare.
 - De asemenea, util în tipul secundar de **AIHA cald**.
 - Efectele adverse includ hipotensiune arterială, febră, frisoane, hipertensiune arterială, bronhospasm, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, infarct miocardic, șoc cardiogen.
 - Contraindicat în infecția cu hepatita B netratată.
- Imunosupresia cu azatioprină, ciclofosamidă, ciclosporină și altele la pacienții care nu răspund la rituximab și splenectomie.

Boala hemaglutinină rece sau boala aglutinină rece

- Boala hemaglutinină rece (**CHAD**) este caracterizată prin anemie hemolitică de severitate diferită. Acest lucru rezultă din autoanticorpi care acționează ca aglutinină eritocitară la temperaturi scăzute.
- După expunerea la frig, pacientul dezvoltă acrocianoză ca urmare a autoaglutinării eritrocitelor.
- **CHAD** este denumită „primară” dacă nu poate fi găsită nicio boală malignă sau infecțioasă prin evaluarea clinică și radiologică.
- Anticorpii anti-I sunt asociați cu anemie hemolitică autoimună la rece primară, precum și cu *Mycoplasma pneumoniae* și limfom. Anti-i este asociat cu hemoliza cauzată de mononucleoză infecțioasă sau limfom.
- Pacienții sunt sfătuiți să evite expunerea la frig.
- Rituximab este util în cazurile simptomatice acute în timp ce clorambucilul și ciclofosfamiul în cazurile cronice mai severe.
- Splenectomia și glucocorticoizii nu sunt foarte folositori
- Cazurile post-infecțioase sunt adesea autolimitate.

Hemoglobinurie paroxistică rece (sindromul Donath-Landsteiner)

- Hemoglobinuria paroxistică la rece (PCH) se caracterizează prin atacuri de hemoliză acută și hemoglobinurie la expunerea la frig. Acest lucru rezultă din autoanticorpi (tip IgG) care acționează ca lizinele eritrocitelor la temperaturi scăzute. Alte caracteristici includ dureri dureroase, crampe abdominale, dureri de cap, adesea urmate de frisoane și febră.

Anemia hemolitică imună indusă de medicamente

- Medicamentele produc hemoliză imună prin două mecanisme:
 - Anticorpii independenți de medicament sunt induși de unele medicamente care produc modificări subtile în membrana celulelor roșii. Acestea are ca rezultat o hemoliză identică cu AMA caldă. Există hemoliză extravasculară cu test Coombs direct pozitiv. Acest lucru se întâmplă de obicei cu a-metildopa, cladribină și fludarabină. Poate continua câteva săptămâni după încetarea consumului de droguri.
 - Anticorpii dependenți de medicamente pot fi clasificați în două subtipuri:
 - Tipul de haptenă care se datorează legăturii necovalente a medicamentului de RBC, care este apoi vizat de autoanticorpi (de exemplu, peniciline)
 - Complexe imune (ternare) medicament-autoanticorp care conduc la hemoliză dependentă de complement (de exemplu chinidină).

Î. Ce sunt bolile mieloproliferative sau neoplasmele mieloproliferative?

- Bolile mieloproliferative (cunoscute în prezent sub numele de neoplasme mieloproliferative) apar din cauza expansiunii clonale a unei celule progenitoare hematopoietice multipotente cu supraproducția unuia sau mai multor elemente mature, funcționale ale sângelui (granulocitoză din sângele periferic, trombocitoză sau eritrocitoză singură sau în combinație cu granulocitozei nopenoidie, granulocytopenie) sau monocitoză.
- Aceste afecțiuni pot evolua spre leucemie acută.
- În această categorie de boli sunt incluse următoarele afecțiuni:
 - Policitemia vera.
 - Mielofibroză idiopatică sau mielofibroză primară.
 - Trombocitoză esențială.
 - Leucemie mieloidă cronică sau leucemie mieloidă cronică (asociată cu anomalie genetică *BCR-ABL1*).
 - Altele: leucemie cronică neutrofilă (LNC), leucemie cronică eozinofilă-neclasificată altfel (CEL-NOS), mastocitoză și neoplasm mieloproliferativ, neclasificabil (MPN-u).

Q. Clasificați neoplasmele mieloid.

- Termenul „mieloid” include toate celulele aparținând liniilor de celule granulocitare (neutrofile, eozinofile, bazofile), monocite/macrofage, eritroide, megacariocitare și mastocite.
- Neoplasmele mieloid includ cinci entități majore:
 - Leucemie mieloidă acută (AML).
 - Sindroame mielodisplazice (SMD).
 - Neoplasme mieloproliferative (MPN).
 - Neoplasmele mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPN) se suprapun.
 - Neoplasme mieloid asociate cu eozinofilie și anomalii moleculare specifice.

Î. Ce este policitemia? Cum clasificați policitemia?

Î. Care sunt manifestările clinice ale policitemiei?

- Policitemia semnifică o creștere a numărului de celule roșii din sânge peste normal în sângele circulant. Creșterea poate fi sau nu asociată cu o creștere a cantității totale de globule roșii din organism.
- În policitemia relativă, concentrația globulelor roșii devine mai mare decât în mod normal (dar masa totală de globule roșii este normală) în sângele circulant. Acest lucru apare ca urmare a pierderii de plasmă sanguină.
- În policitemia absolută, există o creștere a masei totale de celule roșii. Este de două feluri:
 - Policitemia primară (eritremie; policitemia vera; policitemia proliferativă primară) denotă policitemie absolută de etiologie necunoscută. Acest lucru este asociat cu niveluri scăzute de EPO.
 - Policitemia secundară (eritrocitoză) denotă policitemie absolută de etiologie cunoscută (care apare ca răspuns la un stimul

cunoscut). Acest lucru este asociat cu niveluri crescute de EPO.

Clasificare și cauze

Policitemie relativă (volum plasmatic redus, masă normală de celule roșii).

- Deshidratare - aport scăzut de lichide, vărsături, diaree, transpirații, acidoză.
- Policitemie „de stres”.

Policitemie absolută (creșterea masei eritrocite).

- Policitemie primară (eritremie; policitemie vera).
- Policitemie secundară (eritrocitoză) – cauzele prezentate mai jos.

<p>Creșterea producției de EPO ca o consecință a hipoxiei centrale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altitudine mare • Boli cardiace congenitale cianotice (TOF – tetralogia Fallot, complexul lui Eisenmenger) • Boli pulmonare (de exemplu BPOC - boală pulmonară obstructivă cronică) • Sindromul de apnee în somn • Intoxicație cronică cu monoxid de carbon • Fumători • Hemoglobine anormale cu afinitate mare pentru oxigen 	<p>Creșterea producției de EPO ca o consecință a hipoxiei renale locale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stenoza arterei renale • Boală renală în stadiu terminal • Hidronefroza • Chisturi renale (boală polichistică de rinichi) • Eritrocitoza post-transplant renal
<p>Creșterea producției de EPO ca urmare a medicamentelor</p> <ul style="list-style-type: none"> • administrarea EPO • Administrarea androgenilor 	<p>Producția crescută de EPO sau substanță asemănătoare EPO de către tumori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemangioblastom cerebelos • Tumori renale (carcinom, adenom, sarcom) • Miom uterin, carcinom hepatocelular, feocromocitom

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice ale policitemiei includ o cianoză caracteristică „roșie”, amețeli, dureri de cap, epistaxis și o incidență crescută a complicațiilor trombotice. În plus, manifestările clinice ale bolii de bază vor fi prezente în forme secundare.

Î. Discutați caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul policitemiei vera.

Definiție

- Policitemia vera este o tulburare clonală a celulelor stem caracterizată printr-o producție crescută a tuturor elementelor mieloide; totuși, boala este în general dominată de o concentrație crescută de hemoglobină.
- Hematocrit > 60 la bărbați și > 56 la femei.
- Debut treptat și are un curs cronic lent progresiv.
- Este una dintre tulburările mieloproliferative cronice.

Etiologie

- Necunoscut; totuși, hipersensibilitatea la interleukină-3 poate juca un rol.

Caracteristici clinice

- Se observă predominant la persoanele cu vârsta peste 40 de ani și mai frecvent la bărbați.
- Plângerile legate de creșterea vâscozității și/sau scăderea perfuziei cerebrale includ dureri de cap, amețeli, vertij, senzație de plenitudine în cap, repeziciune în urechi, tulburări de vedere, tinitus, sincopă și chiar coree.

- Pruritul, în special după baie, este frecvent și poate fi invalidant.
- Pacienții au adesea o culoare înaltă, conjunctivă sufuzată, palat roșu intens, mâini roșii întunecate și engorgement venos retinian.
- Splenomegalia este foarte frecventă, iar simptomele legate de aceasta pot fi prezente. Hepatomegalia apare în 30% din cazuri.
- Simptome de insuficiență vasculară periferică și complicații trombotice și hemoragice.
- Incidența ulcerului peptic este de cinci ori mai mare la pacienții cu policitemie vera.
- Manifestări hemoragice cum ar fi epistaxis, sângerare din ulcer peptic, hemoragii intramusculare și vânătăi.
- Hiperuricemia poate duce la formarea de calculi de urat și nefropatie cu acid uric.

Diagnostic

- Concentrația hemoglobinei și hematocritul sunt semnificativ crescute. Cu toate acestea, la mulți pacienți, volumul plasmatic este, de asemenea, crescut, ceea ce duce la un hematocrit aproape normal. Prin urmare, este important să se determine masa celulelor roșii.
- Creșterea masei eritrocitelor și a vâscozității sângelui. Masa celulelor roșii este determinată în mod fiabil prin diluarea izotopilor folosind celulele roșii marcate cu ^{51}Cr ale pacientului.
- Numărul total de celule albe și numărul de trombocite sunt de obicei crescute.
- Numărul absolut de bazofile este crescut la $> 100/\text{p. L}$ în majoritate.
- Saturația arterială de oxigen este normală, spre deosebire de eritrocitoza hipoxică, unde este redusă. Pacienții cu hemoglobină cu afinitate mare au, de asemenea, o saturație normală de oxigen.
- Măduva osoasă prezintă fie hiperplazie eritroidă, fie panhiperplazie și epuizarea rezervelor de fier.
- Nivelurile de EPO în urină și ser sunt reduse.
- Fosfataza alcalină a leucocitelor (LAP), nivelurile serice de vitamina B12 și capacitatea de legare a B₁₂ sunt crescute în majoritate.
- Teste anormale ale funcției hepatice și niveluri crescute de urati.
- Janus kinazei 2 (JAK2) (observate la 95% pacienți cu policitemie vera și în 50% cazuri de bocitoză trom esențială și mielofibroză primară).

/anus kinaze

- O familie de tirozin kinaze cuprinzând patru membri, JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2, care sunt utilizați de factorii de creștere hematopoietici și de receptorii de citokine pentru a fosforila resturile de tirozină pe proteine intracelulare specifice după interacțiunea receptorului cu ligandul său.
- Situat pe cromozomul 9.
- JAK2 este utilizat de receptorii EPO, trombopoietină și G-CSF pentru a transmite semnale și, prin urmare, este implicat integral în hematopoieză.
- Inhibitorii JAK2 pot fi utili pentru gestionarea acestor pacienți.

Criterii de diagnostic

Criterii majore	Minor criteria
1. Hemoglobina $>18,5$ g/dL (bărbați) sau $>16,5$ g/dL (femei)	1. BM showing hypercellularity for age and trilineage growth (panmyelosis)
SAU	2. Subnormal serum EPO level
Hemoglobina sau hematocritul >99 -a percentila din intervalul de referință pentru vârstă, sex sau altitudine de reședință	3. Endogenous erythroid colonies growth
SAU	
Hemoglobina >17 g/dL (bărbați) sau >15 g/dL (femei) dacă este asociată cu o creștere documentată și susținută de >2 g/dL față de valoarea inițială, care nu poate fi atribuită corectării deficitului de fier	
SAU	
Masa crescută de celule roșii $> 25\%$ peste valoarea medie estimată normală	
2. Prezența /AK2V617F (o mutație în JAK2) sau mutație similară	
Criterii de diagnostic	
Ambele criterii majore + 1 criteriu minor SAU primul criteriu major + 2 criterii minore	

Complicații

- Episoade trombotice.
- Ulcer peptic.
- Hiperuricemie.
- Creșterea bruscă masivă a dimensiunii splenice.
- Mielofibroza și metaplasia mieloidă.
- Leucemie acută.
- Eritromelalgie.

Tratament

- Are un curs foarte lent. Scopul terapiei este de a menține hematocritul sub 45 la bărbați și 42 la femei.
- Venesectia repetată (flebotomia) este tratamentul de elecție.
- Agenții de alchilare și ^{32}P (fosfor) trebuie evitați deoarece acești agenți sunt leucemogeni.
- Luați în considerare un agent citotoxic dacă pacientul este intolerant la venesectie, apare trombocitoză sau se dezvoltă splenomegalie simptomatică sau progresivă. Hidroxiureea este agentul de elecție la toți pacienții. Dacă eșuează, se utilizează interferon- α . La pacienții vârstnici (>70 de ani), ^{32}P sau busulfanul pot fi în continuare utili.
- Doze mici de aspirină la toți pacienții pentru a reduce episoadele trombotice.
- Anagrelida (inhibitor al agregării plachetare) poate fi utilizată dacă pacientul continuă să aibă caracteristici trombotice în ciuda tratamentului de mai sus.
- Hiperuricemia asimptomatică nu necesită tratament decât dacă este planificată chimioterapia.
- Pruritul generalizat trebuie tratat inițial cu antihistaminice. Dacă acești agenți nu ajută, pot fi încercați hidroxiureea, interferonul- α și psoralenii cu lumină UV în intervalul „A” (PUVA).

Î. Cum veți diferenția policitemia primară (policitemia vera) de policitemia secundară cu hipoxie [de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)]?

Caracteristica de diferențiere	Primar	Secundar
• Saturația în oxigen	Normal	Scăzut
• Nivelurile eritrocitelor	Scăzut	A crescut
• Numărul absolut de eritrocite	A crescut	Normal
• Numărul absolut de bazofile	A crescut	Normal
• Numărul de trombocite	A crescut	Normal
• Escutajul absolut leucocitar (LAP)	A crescut	normal
• Viteza de sedimentare	A crescut	Normal
• Mădura osoasă	Panhiperplazie	Hiperplazia eritroidă
• Splenomegalie	Prezent	Absent

Q. Discutați cauzele, caracteristicile clinice și managementul agranulocitozei.

- Numărul absolut normal de neutrofile este mai mare de $1500/\text{mm}^3$.
- O reducere a numărului de neutrofile circulante sub $1500/\text{mm}^3$ este cunoscută sub numele de neutropenie.
- Neutropenia severă înseamnă un număr de neutrofile sub $500/\text{mm}^3$. Acești pacienți sunt expuși riscului de a dezvolta infecții grave.
- Agranulocitoza indică un număr de neutrofile sub $100/\text{mm}^3$.

Cauzele neutropeniei

Reduced neutrophil production

Marrow infiltration

- Leukaemias
- Myelodysplastic syndrome
- Myelofibrosis
- Granulomatous infiltration (e.g. tuberculosis, histoplasmosis)

Increased neutrophil destruction

- Hypersplenism
- Severe sepsis
- Antineutrophil antibodies
- Systemic lupus erythematosus
- Felty's syndrome
- Medications (phenylbutazone, phenothiazines)

Leziune a măduvei

- Medicamente [cloramfenicol, medicamente antitiroidiene, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), agenți alchilanți, antimetaboliți, medicamente sulfa, peniciline, carbamazepină]
- Infecții (tifoid, malarie, hepatită virală, kala-azar, mononucleoză infecțioasă, rujeoză, bruceloză, HIV)
- Anemia aplastică
- Hemoglobinurie paroxistică nocturnă
- Radiația

Miscellaneous causes

- Vitamin B₁₂ deficiency
- Folic acid deficiency
- Cyclical neutropenia

Caracteristici clinice

- Istoricul expunerii la unul dintre agenți.
- Dureri în gât, febră cu frisoane și frisoane.
- Ulcere necrotice în gât și gură.
- Alte infecții includ celulita, sinuzita, otita, pneumonia, infecțiile perirectale etc. Infecțiile bacteriene implică în general *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, streptococi, enterococi, *Pseudomonas aeruginosa* și alți bacili Gram negativi. Infecțiile fungice apar de obicei din speciile *Candida* sau *Aspergillus*.
- Toxemia și septicemia duc mai târziu la moarte.
- Manifestări hemoragice dacă pacientul are trombocitopenie asociată sau dezvoltă DIC din cauza sepsisului.
- „Neutropenia ciclică”, cel mai adesea o tulburare autozomal dominantă este neutropenia care apare în cicluri de 3-4 săptămâni.

Investigatii

- Numărul total de leucocite este semnificativ scăzut.
- Reducerea sau absența neutrofilelor în sângele periferic.
- La multe, măduva osoasă prezintă o dispariție virtuală a celulelor granulare și a precursorilor acestora. La unele, măduva prezintă o oprire a maturării.
- Dovezi ale altor boli, de exemplu leucemie și sindrom mielodisplazic.
- Vitamina B₁₂ și nivelurile de folat
- Culturi de diferite fluide corporale pentru a găsi posibile organisme care cauzează infecții.
- Radiografii și ultrasunete pentru a localiza locul infecției.

Tratament

- Îndepărtarea agentului infractor.
- Alăptarea de barieră.
- Dacă este febril, inițiați antibiotice cu spectru larg care acoperă organismele gram-negative în prima oră de la prezentare. Monoterapia cu piperacilină/tazobactam, meropenem sau imipenem/cilastatină ca tratament antibiotic empiric inițial este recomandată în prezent. Adăugarea de vancomicină pentru acoperirea organismelor gram-pozitive nu este de obicei recomandată empiric, cu excepția cazului în care pacientul prezintă un risc ridicat (de exemplu, instabilitate hemodinamică sau alte dovezi de sepsis sever, pneumonie documentată radiografic, infecție clinică suspectată legată de cateter, infecție a pielii sau a țesuturilor moi la orice loc sau mucozită severă).
- Rolul transfuziilor de granulocite este controversat. Granulocitele transfuzate au o viață scurtă. Ele pot forma agregate care pot produce compromis pulmonar. În plus, există posibilitatea transmiterii CMV.
- G-CSF recombinant și factorul de stimulare a coloniilor granulocite-monocite (GM-CSF) sunt utile la pacienții cu risc ridicat, deoarece scurtează perioada de recuperare și durata infecției. Acestea nu trebuie utilizate înainte sau 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. Efectele adverse includ erupții cutanate, sindrom de detresă respiratorie acută și mialgii.

Î. Cum clasificăți leucemiile?

Acut	Cronic
<ul style="list-style-type: none"> limfoid (limfoblastic) Mieloid (mielogen) 	<ul style="list-style-type: none"> limfoid (limfocitar) Mieloid (mielocitar)

Subclasificarea Leucemiilor - Clasificare FAB (Franco-American-Britanică).

Limfoblastic acut <ul style="list-style-type: none"> Tip comun (pre B)—L 1, L2 Celulă T - L 1, L2 Celula B - L3 Nediferențiat (rar) 	Mieloid acut <ul style="list-style-type: none"> MO — Leucemie minim diferențiată M1 — Mieloblastic fără maturare M2 — Mieloblastic cu maturare M3 — Promielocitic M4 — Mielomonocitară M5 — Monocitară M6 - Eritroleucemie (boala DiGugliemo) M7 - Megacariocitar
Limfocitar cronic <ul style="list-style-type: none"> CLL cu celule B - frecvente leucemie limfocitară granulară cu celule T Leucemie cu celule păroase leucemie prolimfocitară cu celule B (PLL) 	mielocitar cronic (mieloid) <ul style="list-style-type: none"> Ph. ^x pozitiv Ph. ^x negativ, BCR ^{xx} pozitiv Ph. ^x negativ, BCR ^{xx} negativ Leucemie eozinofilă

Ph.¹ = Cromozomul Philadelphia

BCR ^{xx} = cluster punct de întrerupere

Clasificarea OMS a leucemiei mieloide acute și a leucemiei limfoblastice acute

Leucemie mieloidă acută	leucemie limfoblastica acută*
<ul style="list-style-type: none"> AML cu anomalii genetice recurente (include leucemie promielocitară acută) AML cu modificări legate de MDS Neoplasme mieloide legate de terapie AML, nespecificat altfel <ul style="list-style-type: none"> AML cu diferențiere minimă AML fără maturare AML cu maturare Leucemie mielomonocitară acută Leucemie acută monoblastidmonocitară Leucemie acută eritroidă Leucemie acută megacarioblastică Leucemie acută bazofilă Panmieloză acută cu mielofibroză Sarcom mieloid Proliferări mieloide legate de sindromul Down Neoplasm cu celule dendritice plasmacitoide 	<ul style="list-style-type: none"> Neoplasme limfoide precursoare leucemie/limfom limfoblastic cu celule B, Leucemie/limfom limfoblastic cu celule B cu anomalii genetice recurente leucemie/limfom limfoblastic cu celule T

*ALL și limfomul limfoblastic sunt aceleași entități de boală la nivel morfologic și imunofenotipic și sunt clasificate fie ca leucemie/limfom limfoblastic cu celule B și cu celule T

Q. Discutați etiologia leucemiilor.

- La majoritatea pacienților, etiologia este necunoscută. Cu toate acestea, într-o minoritate de cazuri, au fost descrise unele asociații.

Familial și genetic <ul style="list-style-type: none"> • Gemeni identici • Sindromul Down • Ataxie telangiectazie • sindromul Klinefelter Radiații ionizante <ul style="list-style-type: none"> • Bombardarea atomică • Iradierea terapeutică • Raze X ale fătului în sarcină 	Droguri și toxine <ul style="list-style-type: none"> • Medicamente citotoxice, cum ar fi agenți de alchilare, inhibitori ai topoizomerului II • Expunerea la benzen • Cloramfenicol, fenilbutazonă Retrovirusuri <ul style="list-style-type: none"> • Virusul limfomului leucemiei cu celule T umane (uman virusul limfotrop de tip I cu celule T) Imunologic <ul style="list-style-type: none"> • Stări de imunodeficiență
--	---

Q. Definiți leucemia acută. Discutați caracteristicile clinice, investigațiile și managementul leucemiilor acute.

Definiție

- Leucemia acută se caracterizează prin eșecul maturizării celulelor, proliferarea celulelor imature care umplu măduva osoasă și, în cele din urmă, se revărsă aceste celule imature în sângele periferic.

Leucemie limfoblastică acută

- Majoritatea sunt leucemiile cu celule B, reprezentând aproximativ 85% din toate leucemiile limfoblastice acute (ALL).
- LLA cu celule T se găsește mai frecvent la adolescenți, iar LLA cu celule NK sunt mai frecvente la adulți.

Leucemie mieloidă acută

- Apar din cauza unei mutații a genei somatice în celulele mieloide care are ca rezultat pierderea controlului la un nivel de producție. Această pierdere a controlului conduce apoi la niveluri crescute, scăzute sau normale de producție ale acelei linii și producția perturbată a altor linii celulare care rezultă din aglomerarea sau supresia inhibitorie în măduva osoasă.
- Pe lângă tulburările cantitative, funcția celulelor poate fi afectată.

Caracteristici clinice

- Atât leucemiile limfoblastice acute (limfocitare acute sau limfoide acute) cât și leucemiile mieloblastice acute (mieloide acute) au multe caracteristici clinice în comun. Pacientul prezintă adesea simptome nespecifice „asemănătoare gripei”.
- Simptomele și semnele leucemiilor acute se datorează uneia sau mai multor dintre următoarele:
 - Anemie.
 - Granulocitopenie.
 - Trombocitopenie.
 - Extinderea masei celulare în măduva osoasă.
 - Infiltrarea leucemică a țesuturilor.
 - Alții.

Anemie

- Paloare, oboseală, stare de rău.
- Simptome cardiorespiratorii în anemie severă.

Granulocitopenie

- Febră datorată septicemiei.
- Infecții la diferite locuri, locurile comune fiind pielea, gingia, plămânul, zona peri-rectală și tractul urinar.

Trombocitopenie

- Trombocitopenia duce la sângerare. Locurile comune de sângerare includ gingia, nasul (epistaxis), pielea (purpură, echimoze, peteșii, vânătăi ușoare), mucoasa bucală, fundul de ochi și per vagin.
- Sângerarea intracraniană este o complicație gravă și fatală. Se asociază de obicei cu cefalee, hemoragii fundului și deficite neurologice focale.

Extinderea masei celulare în măduva osoasă

- Durerile osoase.
- Tandrețe sternală.

Infiltrații leucemice

- Pot apărea infiltrații ale diferitelor țesuturi de către celulele leucemice. Locurile obișnuite de infiltrare leucemică sunt:
 - Infiltrarea leucemică a ficatului, splinei și ganglionilor limfatici are ca rezultat hepatosplenomegalie și limfadă nopatie generalizată .
 - Implicarea sistemului nervos central are ca rezultat infiltrarea leucemică a parenchimului cerebral, a parenchimului măduvei spinării și a meningelor („meningită leucemică”). Meningita leucemică începe ca dureri de cap și greață. Papileemul, paralizările nervilor cranieni, convulsii și alterarea conștiinței se dezvoltă pe măsură ce boala progresează. Lichidul cefalorahidian prezintă în mod caracteristic celule blastice leucemice, proteine crescute și glucoză redusă.
 - Mase mediastinale cu LLA cu celule T.
 - Alte zone de infiltrare leucemică includ gura, gingiile (hipertrofie gingivală; deosebit de frecventă la tipurile M4 și M5), pielea (leucemie cutisă), testiculele, ovarele, ochii și oasele. Masele extramedulare de celule precursora mieloida neoplazice sunt cunoscute sub denumirea de cloroame.

Alții

- Hiperleucocitoza (număr de leucocite $> 1,00,000/\text{mm}^3$), observată de obicei la adulți LLA și tipul monocitar de LMA se prezintă cu febră, cefalee, accident vascular cerebral, hemoragie intracraniană, dispnee, durere toracică, infarct pulmonar, sindrom respirator acut, coagulare sau diseminare intravasculară (DIC). Pacientul poate prezenta sindrom de liză tumorală chiar și fără chimioterapie și necesită leucofereză urgentă.
- DIC în leucemia acută promielocitară.

Investigații

- Anemie severă de tip normocromic.
- MCV este normal sau crescut.
- Numărul total de leucocite este semnificativ crescut, dar de obicei mai mic de $100 \times 10^9/\text{L}$ (interval $1 \times 10^9/\text{L}$ până la $500 \times 10^9/\text{L}$). Leucopenia este, de asemenea, frecventă în special în AML.
- Frotiul periferic prezintă numeroase celule blastice și alte celule primitive.
- Tije Auer în AML: observate în frotiul periferic din celulele leucemice. Ele sunt văzute ca grupuri de incluziuni roșii în formă de tijă în citoplasmă.
- Numărul de trombocite este semnificativ scăzut.
- Măduva osoasă este hiper celulară cu înlocuirea elementelor normale cu celule blastice leucemice.
- Alte investigații de rutină includ testele funcției hepatice, testele funcției renale, studiile de coagulare, LDH plasmatic și acid uric plasmatic.
- În ALL, o puncție lombară este necesară pentru a exclude implicarea ocultă a SNC.
- Imunofenotiparea celulelor leucemice folosind citometria în flux este necesară pentru un diagnostic precis și pentru inițierea tratamentului în funcție de risc. Este utilizat un panou extins de anticorpi monoclonali la markerii „cluster de diferențiere” (CD) de suprafață celulară.
- Analizele genetice citogenetice și moleculare ale celulelor leucemice sunt importante pentru prognostic și rezultatul tratamentului.

management

- Prima și majoră decizie care trebuie luată este dacă se administrează sau nu o terapie specifică. Dacă nu se dorește o terapie specifică, pacientului i se administrează doar terapie de susținere.

Terapie de sprijin

- Tratamentul anemiei cu concentrat de celule roșii.
- Tratamentul sângerării trombocitopenice prin transfuzii de trombocite.
- Identificarea organismului și tratamentul antimicrobian adecvat în infecțiile bacteriene, fungice, protozoare și virale.
- Alăptarea de barieră.
- Monitorizarea continuă a funcțiilor hepatice, renale și hemostatice.
- Menținerea echilibrului fluidelor și electroliților. La pacienții care suferă de liză rapidă a celulelor leucemice în urma chimioterapiei, apariția hiperuricemiei, hiperkaliemiei, hipocalcemiei și hiperfosfatemiei (sindromul de liză tumorală) poate fi prevenită printr-o atenție deosebită la hidratare, alcalinizarea urinei și alopurinol înainte de începerea chimioterapiei.
- Pentru hiperleucocitoză, reducerea emergentă a numărului de leucocite se face prin chimioterapie sau hidroxiuree și leucofereză (eliminarea celulelor circulante cu re-infuzie de plasmă săracă în leucocite).
- Suport psihologic.

Transplant de măduvă osoasă

- Transplantul de măduvă osoasă trebuie luat în considerare la pacienții tineri sub 40 de ani cu leucemie mieloblastică acută în prima remisie și leucemie limfoblastică acută (ALL) în prima, a doua sau în remisie ulterioară.

Terapie specifică

Leucemie limfocitară acută

- Terapia specifică implică inducerea remisiunii, tratamentul și consolidarea direcționate de SNC, reinducția și menținerea remisiunii.
- Scopul terapiei de inducție este de a induce remisiunea morfologică și de a restabili hematopoieza normală și măduva osoasă care prezintă o celularitate normală cu mai puțin de 5% blasti. Terapia de inducție constă în cel puțin trei medicamente sistemice - un glucocorticoid (de obicei dexametazonă sau prednisolon), vincristină și L-asparaginază cu sau fără daunorubicină și terapie intratecală (în special la pacienții cu risc ridicat). Are ca scop inducerea unui răspuns morfologic complet în 4-6 săptămâni.
- Tratamentul și consolidarea direcționate pe SNC urmăresc prevenirea recăderilor SNC și reducerea poverii leucemice reziduale minime sistemice. Terapia SNC implică terapie intratecală săptămânală sau bisăptămânală (hidrocortizon, metotrexat și citarabină) împreună cu medicamente sistemice precum metotrexat în doză mare și 6-mercaptoputină. Ciclofosfamida, vin cristina și citarabina pot fi, de asemenea, utilizate în faza de consolidare. Tratamentul direcționat spre SNC poate fi adăugat în timpul terapiei de inducție la pacienții cu risc ridicat.
- Reinducția sau reintensificarea (în esență similară cu faza de inducție) reduce șansele de recidivă.
- Întreținerea implică administrarea de medicamente timp de 2 ani sau mai mult. Constă din 6-mercaptopurină zilnică și metotrexat săptămânal, cu sau fără pulsuri de vincristină și dexametazonă. Se continuă terapia intratecală periodică.

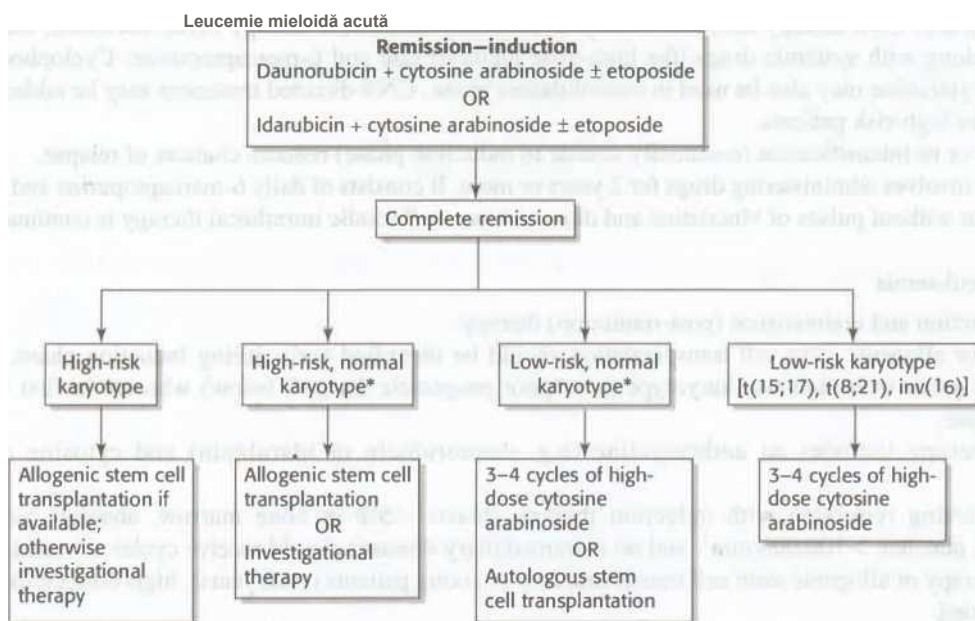
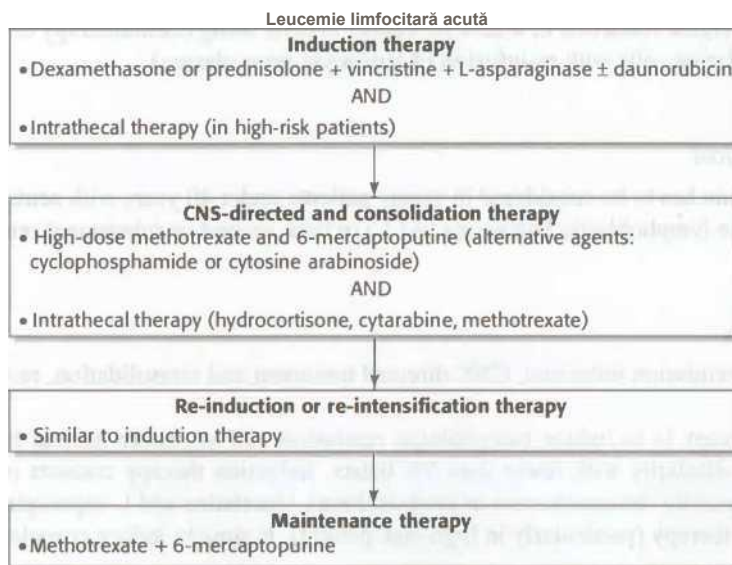
Leucemie mieloidă acută

- Include terapia de inducție și de întreținere (post-remisie).
- Candiatații pentru transplantul de celule stem alogene trebuie identificați devreme în timpul fazei de inducție. Acestea includ pacienți <70 de ani cu cariotip cu risc ridicat (vezi „factori de prognostic slab” mai jos) care sunt în prima remisie după faza de inducție.
- Terapia de inducție include o antraciclină (de exemplu, daunorubicină sau idarubicină) și citozin arabinozid ± etoposid.
- Pacienții care obțin remisie prin terapie de inducție (blaste <5% în măduva osoasă, număr absolut de neutrofile > 1000/mm³, trombocite > 100.000/mm³ și fără boală extramedulară) ar trebui să primească cicluri de terapie de întreținere sau post remisie sau transplant de celule stem alogene. La pacienții tineri (<60 ani), se recomandă doze mari de citozin arabinozid.

Leucemie promielocitară acută (M3)

- Este asociat cu complicații severe de coagulare (CID) și reprezintă o urgență medicală din cauza riscului de sângerare catastrofală.

- Are un prognostic mai bun și răspunde bine la combinația de terapie de inducție plus acid retinoic all-trans (ATRA; tretinoin). Tratamentul trebuie început de îndată ce se suspectează diagnosticul pe baza prezentării și evaluării măduvei osoase.
- În cazurile de recidivă, trioxidul de arsen s-a dovedit a fi eficient.
- În timpul tratamentului cu ATRA, poate să apară sindromul de diferențiere care se caracterizează prin dispnee, febră, creștere în greutate, hipotensiune arterială, infiltrate pulmonare și revărsat pleural și pericardic. Tratamentul este cu dexametazonă.



*Riscul scăzut și riscul ridicat depind de alți factori de prognostic enumerați în casetă

Factori de prognostic slab

AML	TOATE
<ul style="list-style-type: none"> Vârsta > 60 de ani Cauză secundară prezentă TLC >30.000/mm³ la prezentare Prezența DIC Tipul franco-american-britanic (FAB) MO, M5, M6, M7 Auer tija absent Fibroza la examenul măduvei osoase Cariotip cu risc ridicat [t(6;9), inv(3)] Leucemie legată de terapie 	<ul style="list-style-type: none"> Vârsta > 60 de ani (la adulți); la copii, cu vârsta <1 an sau >9 ani Sexul masculin TLC >50.000/mm³ Masa mediastinală Implicarea SNC tip L3 LLA cu celule Pro-B sau B (ALL cu celule T la copii) Hipodiploidie (<45 cromozomi)

Î. Cum diferențiezi leucemia limfoblastică acută de leucemia mieloblastică acută?

Caracteristici clinice	Leucemie limfoblastică acută	Leucemie mielogenă acută
<ul style="list-style-type: none"> Grupa de vârstă Prezentare ca sângerare Limfadenopatie Hepatosplenomegalie Implicarea SNC Implicarea gingiilor 	Frecvent la copii Mai puțin frecvente Mai frecvente În majoritate (50-75%) Mai frecvente —	Frecvent la adulți Mai frecvent (în 60%) Mai puțin frecvente În minoritate Mai puțin frecvente Hipertrofia gingiilor frecvente la tipul M5 —
<ul style="list-style-type: none"> Implicarea testiculară Implicarea ochilor 	În 10-20% Mai frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații		
<ul style="list-style-type: none"> Blasturi leucemice 	Limfoblastele (10-15 pm) sunt mai mici decât mieloblastele, cu o margine subțire de citoplasmă agranulară și nucleu rotund sau	Mieloblastele (12-20 pm) sunt mai mari decât limfoblastele, cu cromatină nucleară discretă și nucleoli multipli
<ul style="list-style-type: none"> Tije Auer citoplasmatic Enzimă nucleară, deoxinucleotidil transferaza terminală (Tdt) în blastele leucemice 	Nu este prezent În peste 90%	Prezent în 10-20% (diagnostic) Rar prezent
<ul style="list-style-type: none"> Mieloperoxidaza Sudan negru B Cloracetat esterază Schiff acid periodic (PAS) 	Negativ Negativ Negativ Pozitiv în >50% din celule	Pozitiv Pozitiv Pozitiv Pozitiv în <25% din celule

Q. Descrieți leucemia subleucemică.

- În leucemia acută, s-ar putea aștepta la o creștere a numărului total de leucocite.
- La un procent mic de pacienți cu leucemie acută, numărul total de leucocite este normal sau mai mic decât normal. Celulele anormale sunt observate în sângele periferic. Aceasta se numește leucemie subleucemică.
- Diagnosticul este confirmat din măduva osoasă, care este înlocuită cu celule leucemice.

Q. Definiți leucemia aleucemică.

- La un pacient cu leucemie acută, s-ar putea aștepta la o creștere a numărului total de leucocite și a celulelor anormale din sângele periferic.
- La aproximativ 10% dintre pacienții cu leucemie acută, numărul total de leucocite este normal sau mai mic decât cel normal și nu există celule anormale în sângele periferic. Aceasta se numește leucemie aleucemică. Unii pacienți pot prezenta afectare cutanată (leucemie aleucemică cutis).
- Diagnosticul este confirmat din măduva osoasă, care este înlocuită cu celule leucemice.

Î. Discuțați pe scurt despre reacția leucemoidă.

- Numărul total de leucocite $>50.000/p$. L este denumită reacție leucemoidă. De obicei se datorează excesului de neutrofile și precursorii acestora, dar uneori se poate datora limfocitozei (reacție leucemoidă limfocitară).
- Ea reflectă răspunsul măduvei osoase sănătoase la diferite stresuri. Stresurile includ o serie de infecții (inclusiv tuberculoza), hemoragie acută, hemoliză acută, medicamente (de exemplu steroizi, factori de creștere), afecțiuni maligne hematologice și non-hematologice și diferite stări toxice.

Reacția leucemoidă neutrofilă

- Frotiul periferic arată amestec de neutrofile, mielocite, metamielocite, promielocite și chiar câteva mieloblaste.
- Măduva osoasă prezintă proliferarea tuturor elementelor mieloid normale; în schimb, în leucemia acută predomină elementele cele mai imature.
- Scorul LAP este normal sau crescut.
- Fără eozinofilie sau bazofilie absolută (versus LMC - vezi mai jos).
- Cromozomul Philadelphia sau *ABL-BCR* negativ.
- Tratamentul tulburării de bază corectează imaginea sanguină.

Q. Definiți și clasificați celulele stem. Discuțați aplicațiile lor clinice.

- Celulele stem sunt celule nedezvoltate capabile de proliferare, auto-reînnoire, conversie în celule diferențiate și țesuturi regenerabile.
- Trei clase de celule stem: totipotente, multipotente și pluripotente.
 - Un ovul fertilizat este considerat totipotent deoarece are potențialul de a genera toate tipurile diferite de celule din organism.
 - Celulele stem care pot da naștere unui număr mic de tipuri diferite de celule asociate cu diferite organe sunt numite multipotente. Aceste celule pot genera un embrion viabil (inclusiv țesuturi de sprijin, cum ar fi placenta).
 - Celulele stem pluripotente sunt cele care pot da naștere oricărui tip de celulă din organism, cu excepția celor necesare dezvoltării unui făt. Aceste celule dau naștere la celule derivate din toate cele trei straturi germinale embrionare: endoderm, mezoderm și ectoderm.
- Se spune că celulele stem care sunt capabile să se diferențieze în tipuri de celule dincolo de cele ale țesuturilor în care se află în mod normal prezintă plasticitate. De exemplu, celulele stem din măduva osoasă pot da naștere la trei tipuri majore de celule cerebrale: astrocite, oligodendrocite și neuroni. Celulele stem neuronale se pot diferenția în celule sanguine și țesut muscular.
- Două tipuri principale de celule stem sunt embrionare și neembrionare.

Celule stem embrionare

- Celulele stem embrionare (ESC) sunt pluripotente deoarece se pot diferenția în toate tipurile de celule.
- Derivat din masa celulară interioară a unui blastocist, care se formează la câteva zile după ce un ovul este fertilizat.
- O linie ESC este creată prin luarea ESC și plasarea celulelor pe un strat alimentator de fibroblaste. Stratul alimentator ajută la menținerea ESC într-o stare nediferențiată sau a celulelor stem adulte.

Celule stem non-embriionare (adulte sau somatice).

- Celulele stem non-embriionare (non-ESC), cunoscute și ca celule stem adulte, deoarece celulele sunt obținute de la adulți. Acestea sunt multipotente deoarece potențialul lor de diferențiere în tipuri de celule este mai limitat.
- Două tipuri de celule stem: hemopoietice, care se angajează să se diferențieze în celule sanguine (CD34 pozitive) și celulele stem mezenchimale mai puțin diferențiate. Celulele stem adulte care suferă diferențierea specifică liniei mezodermice la osteocite, adipocite și condrocite sunt denumite celule stem mezenchimale.
- Celulele stem adulte (SC), cum ar fi celulele stem hematopoietice (HSC) din măduva osoasă, sângele periferic sau sângele din

cordonul ombilical sunt în prezent singurul tip de SC utilizat în mod obișnuit pentru a trata bolile umane.

- Pe lângă celulele măduvei osoase, alte surse de țesut adult pentru celule stem includ sângele din cordonul ombilical, sângele periferic, nasul, mușchii, ficatul, pielea, creierul și retina și limbul ochiului.

Aplicații clinice

Terapeutic

- Doar non-ESC au fost utilizate clinic până acum .
- Este benefic pentru afecțiunile de sânge, cum ar fi leucemia, mielomul multiplu și limfomul și tulburările cu gene defecte, cum ar fi deficiența imună combinată severă.
- Alte utilizări posibile în care studiile clinice sunt în desfășurare includ:
 - Boala cardiacă ischemică
 - Utilizarea celulelor stem autologe din măduva osoasă și din sângele periferic.
 - Celulele injectate fie în arterele coronare, fie direct în miocard.
 - Se poate diferenția în celule miocardice sau în noi vase de sânge.
 - Leziuni ale măduvei spinării
 - Neuniunea oaselor fracturate
 - boala Parkinson
 - boala Huntington
 - Boala neuronului motor
 - boala Alzheimer
 - Distrofie musculară
 - Diabet de tip 1.

Î. Oferiți o scurtă descriere a celulelor stem hematopoietice.

Î. Scrieți o scurtă notă despre transplantul de celule stem din sângele periferic.

- Transplantul de celule stem hematopoietice (HSC) se referă la perfuzia de HSC de la un donator la un primitor cu intenția de a repopula sau de a înlocui total sau parțial sistemul hematopoietic al primitorului.
- HSC sunt celule cu auto-reînnoire care pot repopula toate liniile celulare din sânge. Celulele progenitoare hematopoietice imature (CD34+) sunt o măsură surrogat a dozei de celule stem din produsul de transplant.
- Sursele majore de celule stem hematopoietice pentru transplant includ măduva osoasă (discutată mai jos), sângele periferic (celule stem din sângele periferic) și sângele din cordonul ombilical.
- Celulele stem obținute de la destinatar (aceeași persoană) se numesc autologe. Nu sunt necesare imunosupresoare. Cu toate acestea, nu există un efect de grefă versus tumoră și, prin urmare, un risc crescut de recidivă sau progresie a bolii în comparație cu grefa alogenă. În plus, grefa poate fi contaminată cu celule tumorale.
- Celulele stem obținute de la altcineva decât beneficiarul sunt denumite alogene. Trei tipuri de donatori alogeni sunt singenici, înrudiți și neînrușiți. Când donatorul este un geamăn identic, donația este denumită singenică.
- Cheia pentru succesul transplantului alogenic este găsirea unui donator potrivit cu HLA, deoarece scade riscul de respingere a grefei și a bolii grefă-versus-gazdă (GVHD).

Celule stem din sângele periferic

- Transplantul de celule stem din sângele periferic este definit ca transplantul de celule stem derivate din sângele periferic al unui donator către un receptor (alogen) sau din sângele propriu al pacientului (autolog).
- HSC circulă în sângele periferic, dar se află într-o concentrație foarte scăzută (<0,1 % din toate celulele nucleate). Pentru creșterea numărului acestora, factorul de creștere hematopoietic (G-CSF sau GM-CSF) este administrat timp de 4-5 zile donatorului (pentru transplant alogenic) sau pacientului în timpul recuperării după chimioterapie intensivă (pentru transplant autolog). Pe lângă creșterea numărului de celule, G-CSF provoacă eliberarea de proteaze care degradează proteinele care ancorează celulele stem la stroma măduvei, provocând astfel eliberarea HSC în sângele periferic.
- După tratamentul cu factori de creștere, celulele stem sunt colectate din sânge prin fereză și sunt perfuzate în primitor.
- Celulele sunt grefate în recipient după o perioadă variabilă. Grefă înseamnă recuperarea numărului de neutrofile la $>500/\text{mm}^3$ timp de 3 zile consecutive.
- Comparativ cu transplantul de măduvă osoasă, utilizarea celulelor stem din sângele periferic are ca rezultat o recuperare hematopoietică mai rapidă. Cu toate acestea, riscurile de GVHD sunt încă similare cu cele asociate cu transplantul de măduvă osoasă.

Celule stem din sângele ombilical

- Sângele din cordonul ombilical este o sursă bună de HSC, fără risc pentru sugar sau mamă. Contaminarea sângelui din cordonul

ombilical cu CMV și virusul Ebstein-Barr este scăzută din cauza transmiterii slabe din placentă. Cu toate acestea, limitarea majoră este că numărul de celule care pot fi colectate din sângele din cordonul ombilical este mic și un adult ar putea avea nevoie de mai mulți donatori de sânge din cordonul ombilical.

Indicatii**Non-malignant conditions**

- Inherited metabolic disorders
- Inherited immune disorders
- Inherited red cell disorders
- Marrow failure states
- Autoimmune diseases (experimental)

Adrenoleucodystrophy, Hurler syndrome, metachromatic leukodystrophy, osteopetrosis Severe combined immunodeficiency, Wiskott- Aldrich syndrome
 Pure red cell aplasia, sickle cell disease, 13-thalassaemia
 Severe aplastic anaemia, Fanconi anaemia
 Systemic sclerosis, severe systemic juvenile rheumatoid arthritis, lupus, multiple sclerosis

Malignant conditions

- Selected cases of acute and chronic leukaemias
- Plasma cell disorders
- Myelodysplastic syndrome (MDS)

Comparație între măduva osoasă, sângele periferic și celulele stem din sângele ombilical

Caracteristică	Sursă		
	Sânge din cordonul ombilical	Sângele periferic	măduvă osoasă
• Conținutul de celule stem	Scăzut	Bun	Adecvat
• Risc de contaminare a celulelor tumorale	Nu se aplică	Scăzut	Ridicat
• Potrivirea HLA	Mai puțin restrictiv	Potrivire apropiată	Potrivire apropiată
• Grefarea	Cel mai lent	Cel mai rapid	Mediu
• Risc de boală acută grefă contra gazdă (GVHD)	Cel mai scăzut	Ridicat	Ridicat
• Risc de GVHD cronică	Cel mai scăzut	Cel mai înalt	Mediu

Regimuri de condiționare

- Este adesea necesar primitorului înainte de transplant.
- Poate fi mieloablative sau non-mieloablative (intensitate redusă).
- Regimurile mieloablative elimină celulele maligne, astfel încât HSC transfuzat poate popula măduva osoasă și poate crește.
- Scopul regimului non-mieloablative este de a induce imunosupresia la primitor, astfel încât să poată avea loc grefa de celule donatoare. Este mai puțin toxic și poate fi efectuat la pacienții cu disfuncție ușoară de organ.
- Regimurile de condiționare pot produce complicații, în general în decurs de 30 de zile și includ infecții, greață, vărsături, alopecie, mucozită și pneumonie interstițială. O altă complicație precoce importantă este boala veno-ocluzivă a ficatului în care pacientul dezvoltă icter, ascită și hepatomegalie sensibilă.
- Regimurile de condiționare pot duce, de asemenea, la complicații tardive, inclusiv infertilitate, insuficiență ovariană și a doua afecțiuni maligne (LMA și tumori maligne de organe solide).

Q. Prezența pe scurt transplantul de măduvă osoasă.

- Este un tip de transplant de celule stem hematopoietice (vezi mai sus).

Transplant de măduvă osoasă

- Transplant de măduvă osoasă singenic, adică de la donator gemeni identici
- Transplant alogen de măduvă osoasă, adică de la donator neidentici
- Transplantul de măduvă osoasă autolog, adică măduva pacientului este recoltată pentru a fi returnată din nou după terapie intensivă

Transplantul alogenic de măduvă osoasă

- Metoda de transplant:
 - Beneficiarul este „condiționat” corespunzător cu chimioterapie și radioterapie. Condiționarea abate țesuturile hemopoietice și imunologice ale pacientului.
 - Măduva sănătoasă de la un donator (de preferință frate histocompatibil) este injectată intravenos în pacientul condiționat. Celulele injectate „acasă” în măduvă și produc eritrocite, granulocite și trombocite. Acest lucru durează de obicei 3-4 săptămâni. Pentru a recăpăta funcția bună a limfocitelor și stabilitatea imunologică, este nevoie de mai mult timp, chiar și de până la 3 ani sau mai mult.
- Complicațiile frecvente ale transplantului de măduvă osoasă sunt infecțiile, GVHD, pneumonita interstițială și insuficiența grefei.

Infecții

- Infecțiile se pot dezvolta în trei faze diferite după transplant.
 - În prima fază, infecțiile apar din cauza neutropeniei și lezării barierei mucoasei gastrointestinale produse de agenții de condiționare. Sursa de infecție este flora bucală, cutanată și gastrointestinală.
 - A doua fază are loc în timpul GVHD, în care funcția celulelor T este afectată. Pacienții sunt predispuși să dezvolte infecții virale și fungice oportuniste.
 - A treia fază apare din cauza GVHD cronică în care atât funcțiile celulelor B, cât și ale celulelor T sunt afectate. Prin urmare, pacienții sunt predispuși să dezvolte infecții bacteriene (inclusiv organisme încapsulate), precum și infecții virale și fungice oportuniste.

Boala grefă contra gazdă (GVHD)

- GVHD rezultă din activitatea citotoxică a limfocitelor T donatoare care devin sensibilizate la noua lor gazdă, pe care o consideră străină.
- Apare în 50-80% din transplantul de măduvă osoasă alogenă și este cauza morbidității și mortalității mari pe termen lung. Poate apărea chiar și la frații identici cu HLA.
- GVHD poate apărea sub două forme:
 - GVHD acută apare în primele 100 de zile de la transplant. Apare datorită producției de citokine de către celulele Th1. Nepotrivirea HLA este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru aceasta. Țintele principale sunt pielea, ficatul și intestinul. Provoacă diaree, hepatită, colestație și dermatită exfoliativă. Tratamentul include metotrexat, ciclosporină, globulină antitimocitară, corticosteroizi, tacrolimus, micofenolat de mofetil și anticorpi monoclonali împotriva celulelor T.
 - GVHD cronică apare la mai mult de 100 de zile după transplant. Poate apărea independent sau poate urma GVHD acută. Apare datorită producției de citokine de tip Th2. Din punct de vedere clinic, seamănă cu o tulburare a țesutului conjunctiv și prezintă dermatoză, leziuni hepatice, fibroză pulmonară, alterare a mucoasei gastrointestinale și scăderea fluxului salivar și lacrimal. Tratamentul include ciclosporină și corticosteroizi.

Î. Discutați evoluția naturală, caracteristicile clinice și investigațiile leucemiei mieloide cronice. Faceți o scurtă descriere a tratamentului.

Î. Scrieți o scurtă notă despre cromozomul Philadelphia.

Definiție

- Leucemia mieloidă cronică este o boală mieloproliferativă caracterizată prin proliferarea excesivă a celulelor mieloide cu maturare destul de normală.

Citogenetica

- Este rezultatul unei translocări reciproce între brațele lungi ale cromozomilor 9 și 22 [t(9:22)], evidentă citogenetic ca cromozomul Philadelphia (Ph). 5% dintre pacienți sunt negativi pentru cromozomul Ph, dar au o locație trans complexă care implică cromozomi suplimentari, dar care are ca rezultat aceeași genă de fuziune BCR-ABL 1.
- Fragmentul cromozomului 9 care se alătură grupului de puncte de întrerupere (**BCR**) al cromozomului 22 poartă protooncogenul Abelson (**ABL**) (9.22). Această genă de fuziune codifică o proteină cu activitate tirozin kinazei. Activitatea crescută și nereglementată a tirozin kinazei poate determina creșterea proliferării și creșterii celulelor tumorale, poate induce efecte antiapoptotice și poate promova angiogeneza și metastaza.
- Cromozomul Ph se găsește, de asemenea, la aproximativ 20% dintre adulții cu leucemie limfoblastică precursoră acută cu celule B, 5-10% din LLA din copilărie și aproximativ 1% din LMA la adulți.

Curs natural

- Boala are trei faze:
 - Faza cronică stabilă durează 3-5 ani.
 - Faza accelerată.
 - Faza de criza blastica în care se transforma în leucemie acuta mieloida sau limfocitara.

Faza cronică stabilă

- Incidența maximă în deceniile a patra și a cincea, vârsta medie de 55 de ani.

Simptome

- Mulți pacienți sunt asimptomatici la început și boala poate fi diagnosticată la un examen de sânge de rutină.
- plenitudinea postprandială, esofagita de reflux, dispneea și disconfortul târât în hipocondrul stâng.
- Simptomele rezultă din starea hipermetabolică precum febră, scădere în greutate, transpirație și intoleranță la căldură.
- Simptomele anemiei cum ar fi oboseala, slăbiciune și anorexia.
- Priapism.
- Tendințele de sângerare, în principal din cauza disfuncției trombocitelor, apar târziu.

Semne

- Anemie ușoară.
- hepatomegalie.
- Splenomegalie moderată până la masivă, non-sensibilă. Sensibilitatea splinei și frecarea splinei indică infarct splenic.

Investigații în faza cronică stabilă

- Anemia normocitară normocromă.
- Numărul total de leucocite este semnificativ crescut, aproape întotdeauna mai mult de $20.000/\mu\text{L}$, depășind adesea $200.000/\mu\text{L}$.
- Examinarea frotiului periferic (fotografie de sânge):
 - Se observă o gamă completă de precursori de granulocite, de la mieloblaste, mielocite, metamielocite până la neutrofile mature. Predomină formele mature.
 - Mieloblastele sunt mai mici de 5-10%, de obicei <2%.
 - Creșterea numărului de bazofile (<20%) și eozinofile.
 - Pot fi observate puține globule roșii nucleate.
 - Numărul de trombocite poate fi normal, crescut sau scăzut. Aparatele automate pot da un număr fals crescut de trombocite din cauza perturbării granulocitelor.
- Studiul măduvei osoase:
 - Măduvă osoasă hiperplazică cu proliferare marcată a tuturor elementelor granulocitare.
 - 20-30% dintre pacienți prezintă fibroză ușoară a măduvei osoase în stadii avansate.
- Cromozomul Philadelphia (Ph) este pozitiv în peste 95% din cazuri, în toate cele trei faze.
- reacția în lanț a polimerazei-transcripție inversă (RT-PCR) și hibridizare fluorescentă *in situ* (FISH).
- Rearanjarea BCR-ABL în sângele periferic sau măduva osoasă.
- Scorul LAP este foarte scăzut, de obicei mai mic de 5 (normal 20-100).
- serice de vitamina B₁₂ sunt semnificativ crescute din cauza creșterii transcobalaminei prezente în granulele de neutrofile.
- Nivelurile serice de LDH și acid uric sunt crescute.
- Trombocitoza marcată poate crește potasiul seric în mod fals, deoarece trombocitele eliberează potasiu în timpul coagulării.
- Glicemia poate fi redusă în mod fals din cauza absorbției de glucoză și a metabolismului de către leucocite.

Tratament pentru faza cronică stabilă

Chimioterapie

- Medicamentele disponibile până de curând nu au produs vindecare (dispariția cromozomului Ph sau BCR-ABL) la majoritatea pacienților.
- Cu toate acestea, imatinib a devenit disponibil în 2001 și a fost recomandat la pacienții cu boală cronică, fază accelerată și chiar în criza blastică.

- Alte medicamente care sunt utilizate în faza cronică sunt hidroxiureea și busulfanul. Hidroxiureea este utilizată inițial numai pentru a reduce numărul de leucocite. Busulfanul nu este folosit des.
- Chimioterapia se inițiază cu o doză de inducție, urmată de o doză de întreținere pe termen nelimitat.

Medicament	Inducție	Întreținere
• Imatinib	300-400 mg/zi	300-400 mg/zi
• Hidroxiurea	0,5-2,0 g/zi	0,5-2,0 g/zi
• Busulfan	4 mg/zi	2-4 mg/zi

Mesilat de imatinib

- Imatinib oferă terapie țintită, adică specificitate ridicată pentru celulele tumorale, oferind o fereastră terapeutică mai largă cu toxicitate mai mică.
- Este un inhibitor al activității tirozin kinazei proteinelor BCR-ABL producând apoptoza celulelor canceroase.
- În boala cronică stabilă, imatinib poate produce răspuns hematologic complet în >95% cazuri și răspuns citogenetic complet în până la 75% cazuri.
- În ciuda răspunsului citogenetic complet, boala reziduală rămâne detectabilă în majoritatea cazurilor, ceea ce sugerează că nu reușește să elimine celulele stem anormale.
- Rezistența la mesilat de imatinib rezultă din supraexprimarea genei BCR-ABL sau din modificarea genetică.
- Efectele secundare includ retenția de lichide, greață, crampe musculare, diaree, erupții cutanate, toxicitate hepatică, dureri osoase și mielosupresie. Terapia este oprită dacă se dezvoltă neutropenie sau trombocitopenie severă; după recuperare, se ia în considerare reducerea dozei.
- Dacă un pacient nu răspunde la imatinib, pot fi utilizați alți inhibitori ai tirozin kinazei (dasatinib și nilotinib). Acestea au fost, de asemenea, utilizate ca medicamente de primă linie în tratamentul LMC.

Interferon- α recombinant.

- Poate induce remisiunea și menține controlul în faza cronică stabilă. Nu este eficient în faza accelerată sau faza de criză de explozie.
- Doza este de 3-9 mega unitati/zi intramuscular sau subcutanat.
- Poate fi combinat cu citozin arabinozid.
- Niciun rol ca agent unic la majoritatea pacienților; trebuie luate în considerare în cazurile care nu răspund la imatinib și la alți inhibitori ai tirozin kinazei.
- rINF- α produce:
 - Scăderea celularității măduvei osoase.
 - Reducerea numărului de celule Philadelphia pozitive în 20% din cazuri.
 - Eliminarea cromozomului Philadelphia în 5% din cazuri.
 - Reducerea numărului de trombocite atunci când este foarte mare.
- Efectele secundare includ sindromul asemănător gripei, pierderea în greutate, oboseala, greața, vărsăturile și durerile de cap.

Splenectomie

- Splenectomia se face pentru a ameliora simptomele rezultate din dimensiunea masivă a splinei și în infarctele repetate ale splinei.

Transplant de măduvă osoasă

- Indicat la pacienții cu vârstă sub 35 de ani care au un donator adecvat.
- Cele mai bune rezultate se obțin atunci când transplantul se face în faza cronică stabilă timpurie.
- Poate duce la dispariția permanentă a clonei Ph-pozitive și, prin urmare, poate vindeca LMC în stadii incipiente.

Recomandări de tratament

- mesilat de Imatinib (400 mg/zi) în cazurile nou diagnosticate care sunt în fază cronică
- Dacă răspunsul este suboptim, luați în considerare o creștere a dozei de imatinib sau transplant de celule stem hematopoietice alogene sau rINF- α .
- Eșecul este definit ca:
 - Fără răspuns hematologic la 3 luni
 - Răspuns hematologic incomplet la 6 luni
 - Fără răspuns citogenetic la 6 luni
 - Răspuns citogenetic incomplet la 12 luni (cromozom Philadelphia pozitiv >35%)

Monitorizarea terapiei

- Primul pas este răspunsul hematologic (WBC <20.000/pL, număr de trombocite <4.50.000/pL, fără granulocite imature în frotiul periferic și splina nepalpabile) împreună cu un anumit răspuns citogenetic (Ph +; 35% și/sau BCR-ABL 10%) în primele 3 luni.
- Al doilea pas este răspunsul citogenetic complet (fără metafaze Ph+ și/sau mai puțin de 1 % nuclei pozitivi BCR-ABL de către FISH) la 6 luni.
- Al treilea pas este răspunsul molecular major (BCR-ABL::;OI %) pe sângele periferic la 12 luni.
- Odată ce răspunsul molecular major a fost obținut, răspunsul poate fi evaluat prin reacția cantitativă în lanț a polimerazei în timp real (RT-Q-PCR) la fiecare 3 până la 6 luni.

Faza accelerată a leucemiei mieloide cronice

Dacă nu este tratată, leucemia mieloidă cronică se poate transforma într-o fază blastică cu sau fără trecerea printr-o fază accelerată după 1-5 ani de la debut. Caracteristicile fazei accelerate sunt următoarele:

- Dezvoltarea anemiei
- Refractarie la terapie
- Creșterea dimensiunii splenice
- Creșterea numărului total de leucocite cu o creștere a celulelor imature circulante, asemănătoare cu leucemia „subacută” (blaste 15-29%)
- Creștere a numărului de bazofile (>20%)
- Trombocitoză care nu răspunde la terapie sau trombocitopenie fără legătură cu chimioterapie
- Hidroxiureea împreună cu unul dintre inhibitorii tirozin kinazei sunt cel mai eficient medicament în fază accelerată
- Transplant de celule stem - odată ce se realizează revenirea la faza cronică sau remisiunea

Faza de criză blast a leucemiei mieloide cronice

Faza de criză blastică reprezintă transformarea LMC într-o leucemie acută

- „Criza blastica mieloidă” apare în 70% când boala se transformă în leucemie mieloblastică acută
- „Criza blastica limfoidă” apare în 30% când boala se transformă în leucemie limfoblastică acută

Caracteristicile crizei de explozie sunt următoarele:

- Refractaritate la tratament
- Creșterea bruscă a dimensiunii splenice
- Dureri osoase și sensibilitate sternală
- Anemie și tendințe de sângerare
- Limfadenopatie generalizată
- Frotiu periferic și măduvă osoasă care prezintă >30% celule blastice care simulează leucemia acută
- Trombocitopenie

Tratamentul crizei blastice mieloide este un inhibitor de tirozin kinaza cu sau fără chimioterapie combinată urmată de transplant de celule stem la pacienții eligibili.

Tratamentul pentru criza blastică limfoidă este același ca și pentru leucemia limfoblastică acută.

Q. Discuțați caracteristicile clinice, investigațiile și managementul mielofibrozei primare (metaplazie mieloidă agnogenă, mielofibroză cu metaplazie mieloidă).

Q. Definiți mielofibroza și discuțați cauzele acesteia.

Definiții

- Mielofibroza primară este un neoplasm mieloproliferativ care are cel mai prost prognostic dintre neoplasmele mieloproliferative negative cromo Philadelphia.
- Mielofibroza primară este o afecțiune clonală a unei celule progenitoare hematopoietice multipotente, caracterizată prin creșterea fibrozei în măduvă, splenomegalie și hemopoieza extramedulară. Hemopoieza extramedulară poate fi întotdeauna demonstrată în splină, de obicei în ficat și uneori în ganglioni limfatici, rinichi și suprarenale.
- Poate apărea din policitemie vera antecedentă sau trombocitoză esențială.

Caracteristici clinice

- Cele mai multe cazuri apar după vârsta de 60 de ani.
- Un număr semnificativ de pacienți dezvoltă leucemie mieloidă acută.

Simptome

- Simptomele anemiei cum ar fi oboseala, slăbiciune și anorexia.
- Simptome datorate splenomegaliei masive, cum ar fi distensia abdominală, plenitudinea postprandială, esofagita de reflux, dispneea și disconfortul târât în hipocondrul stâng.
- Simptome rezultate din starea hipermetabolică precum febră, scădere în greutate, transpirație și intoleranță la căldură.
- În stadii târzii, tendințe de sângerare din cauza trombocitopeniei.
- Moartea apare din cauza hipertensiunii portale și a infecțiilor, cu supraviețuirea mediană în jur de 5 ani.

Semne

- Splenomegalie masivă și hepatomegalie.
- Anemie, limfadenopatie, ascită, insuficiență cardiacă, icter și manifestări hemoragice.
- Hematopoieza extramedulară poate produce, de asemenea, mase paraspinale cu compresie a măduvei spinării, ascită și revărsat pleural și pericardic.

Investigații

- Hemoglobina este normală în stadiile incipiente, dar redusă semnificativ în stadiile târzii.
- Numărul total de leucocite poate fi normal, crescut (stadii incipiente) sau scăzut (stadii târzii).
- Numărul de trombocite este crescut în stadiile incipiente, dar redus în stadiile târzii.
- Frotiul periferic este diagnostic:
 - Tabloul sanguin leucoeritroblastic (precursori ai granulocitelor și eritrocitelor fiind prezenți simultan).
 - Multe celule lacrimogene.
 - Anizocitoză și poikilocitoză.
 - Alte caracteristici includ multe celule roșii din sânge nucleate, trombocite gigantice cu vacuole, punctaj bazofil și explozii de până la 5-10%.
- Examenul măduvei osoase este diagnostic. Atipia proliferării megacariocitelor chiar și în absența fibrozei reticulinei deschise este diagnostică, dar constatările măduvei osoase sunt variabile.
 - La un capăt al spectrului (stadiul incipient sau „fază celulară”), măduva este hipercelulară, cu o creștere a tuturor celor trei linii celulare, în special a megacariocitelor. Fibroza este minimă.
 - La celălalt capăt al spectrului (etapa târzie sau „fază hipocelulară”), măduva este hipocelulară cu reducere a tuturor celor trei linii celulare. Măduva este plină dens cu țesut fibros.
- Scorul LAP este ridicat.
- Cromozomul Philadelphia sau BCR-ABL negativ.
- Mutație în gena JAK2 (observată în 50-60% cazuri).
- serica de vitamina B₁₂ este moderat crescută.
- Examenul radiologic relevă o creștere a densității osoase a vertebrelor și a capetelor proximale ale oaselor lungi.

Tratament

- Obiectivele principale ale terapiei sunt prelungirea supraviețuirii și, dacă este posibil, vindecarea prin transplant de celule stem.
- Dacă prelungirea supraviețuirii sau vindecarea nu este posibilă, scopul principal este ameliorarea orientată spre simptome.

Tratamentul anemiei

- Corecții alte cauze ale anemiei.
- Transfuzii de celule roșii.
- Acid folic 5 mg pe zi.
- Corticosteroizi (prednisolon) pentru a controla orice hemoliză autoimună.
- Danazolul în combinație cu agenți de stimulare a eritropoiezei (de exemplu, EPO) poate fi eficient în controlul anemiei la unii pacienți.

- O altă opțiune este să se administreze talidomidă (50 până la 200 mg/zi) sau lenalidomidă cu prednisolon. Acest lucru poate controla anemia și splenomegalia la un număr substanțial de pacienți.

Tratamentul splenomegaliei

- Hidroxiureea este utilă pentru controlul splenomegaliei. Poate duce la mielosupresie care exacerbează și mai mult anemia subiacentă.
- Busulfan 2 mg pe zi la pacienții vârstnici cu măduvă osoasă celulară și leucocitoză marcată care nu răspund la hidroxiuree.
- Splenectomie în cazuri selectate.
- Radioterapia locală pentru reducerea dimensiunii splenice. Este rezervată pacienților care nu pot fi supuși splenectomiei din orice motiv, dar eficacitatea acestei terapii este slabă, iar citopeniile ulterioare sunt adesea severe.
- Cladribină intravenoasă în splenomegalie masivă.

Transplant de măduvă osoasă

- Transplantul alogen de măduvă osoasă este singurul tratament curativ. Poate fi efectuată doar într-un număr limitat de cazuri deoarece majoritatea au peste 60 de ani.

Diverse

- Alopurinol pentru controlul hiperuricemiei.
- Radioterapia pentru hematopoieza extramedulară
- Etanercept (antagonist al TNF) pentru caracteristici constituționale severe.
- Ruxolitinib, un inhibitor JAK2, a fost aprobat pentru utilizare în cazurile cu risc ridicat.

Prognoză

- Supraviețuirea mediană este de 27 de luni până la 135 de luni, în funcție de prezența factorilor de prognostic prost.
- Factorii de prognostic slab includ:
 - Vârsta > 65 de ani.
 - Hemoglobina < 10 g/dL.
 - Leucocite > 25.000/mm³.
 - explozii circulante. 2: 1 %.
 - Trombocitele < 1.00.000/mm³
 - Prezența simptomelor constituționale.

Mieloftiză

- Mieloftiza este infiltrarea măduvei de către celule non-hematopoietice sau anormale. Fibroza medulară apare adesea.

Cauzele mieloftizei sau alte cauze ale mielofibrozei (care poate produce, de asemenea, splenomegalie)

Condiții maligne	Condiții non-maligne
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemie acută (limfocitară, mieloidă) • Mielom multiplu • Leucemie mieloidă cronică • Leucemie cu celule păroase • Policitemia vera • Carcinom metastatic la măduvă • limfomul Hodgkin • Limfom • Trombocitoză esențială 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecție HIV • Tuberculoză • Expunerea la dioxid de toriu • Lupus eritematos sistemic • Osteodistrofie renală • Hiperparatiroidism

Î. Cum diferențiezi leucemia mieloidă cronică de mielofibroză?

Leucemie mieloidă cronică	Mielofibroza
<ul style="list-style-type: none"> Numărul total de leucocite a crescut semnificativ, de obicei, peste 20.000/p . L Frotiul periferic arată o gamă completă de precursori de granulocite, predominant forme mature Globule roșii nucleate puține sau absente Trombocitopenia apare târziu Fibroza medulară neobișnuită și minimă Scorul LAP este foarte scăzut, de obicei <5 Cromozom Philadelphia pozitiv 	<ul style="list-style-type: none"> Numărul total de leucocite poate fi crescut, dar de obicei mai puțin de 20.000/pL Frotiul periferic arată imaginea sângelui leucoeritroblastic , celule lacrimogene și anizopoikilocitoză Eritrocite nucleate numeroase Trombocitopenie frecventă Fibroza medulară comună și densă Scorul LAP este mare, de obicei >100 Cromozomul Philadelphia negativ Crestere moderată a vitaminei B₁₂ niveluri

Q. Descrieți etiologia, clasificarea, caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul sindromului mielodisplazic (MDS).

- Un subtip de neoplasme mieloid.
- Se referă la un grup de tulburări caracterizate prin proliferarea clonală a celulelor hematopoietice, inclusiv formele eritroide, mieloid și megacariocitare. Sindromul este caracterizat de hemopoieza inefficientă din cauza susceptibilității crescute a progenitorilor mieloidi clonali la apoptoză, care duce la citopenii în ciuda unei măduve în general hiperplazice.
- Progresia către leucemie mieloidă acută are loc la o treime dintre pacienți. Aceasta rezultă dintr-o trecere de la apoptoză la proliferarea progenitorilor clonali.
- Diagnosticul necesită demonstrarea displaziei citologice în una sau mai multe dintre diferitele linii celulare ale măduvei osoase la pacienții cu citopenie persistentă sau progresivă sau demonstrarea mieloblastelor crescute (5-19%).

Etiologie

- Cauza SMD este necunoscută; totuși, expunerea la radiații, anumite pesticide și unii agenți chimioterapeutici (în special agenți de alchilare și inhibitori de topoizomerază) și agenți non-chimioterapeutici pot induce SMD.
- Un alt factor este îmbătrânirea. Vârsta medie a pacienților cu SMD este de 65 de ani.

Clasificare

- Boala poate fi clasificată după criteriile OMS date în 2008. Majoritatea medicilor nu respectă vechea Clasificare FAB.

Clasificarea OMS (2008)

Subtip	Sângele periferic	măduvă osoasă
<ul style="list-style-type: none"> Citopenii refractare cu displazie unilineară (RCUD): <ul style="list-style-type: none"> Anemie refractară (AR) Neutropenie refractară (RN) Trombocitopenie refractară (RT) 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia <1% blasturi Neutropenie <1 % blasturi Trombocitopenie <1% explozii 	<ul style="list-style-type: none"> Displazia eritroidă unilineară în >10% din celule <1% explozii Displazia granulocitară unilineară în >10% din celule <5% explozii Megacariocitar uniliniat displazie în >10% din celule <5% explozii

Subtip	Sângele periferic	măduvă osoasă
• Anemie refractară cu sideroblasti inel (RARS)	Anemie Fără explozii	Displazia eritroidă unilinie > 15% dintre precursorii eritroizi sunt sideroblaste inelare <5% explozii
• Citopenie refractară cu displazie multilinie (RCMD)	Citopenie(e) <1% blasti	Displazie multilinie ± sideroblaste inelare <5% explozii
• Anemie refractară cu exces de blaști-1 (RAEB-1)	Fara tije Auer Citopenie(e) <5% blastes Fără tije Auer	Fara tije Auer Displazie unilinie/multilinie 5-9% explozii Fara tije Auer
• Citopenie refractară cu displazie multilinie și sideroblaste inelare (RCMD-RS)	Citopenii (bi- sau pancitopenie) <1 % blasti Fara tije Auer	Displazie multilinie >15% dintre precursorii eritroizi sunt sideroblasti inel <5% explozii
• Anemie refractară cu exces de blaști-2 (RAEB-2)	Citopenie(e) 5-19% explozii Tije Auer ±	Displazie unilinie/multilinie 10-19% explozii Tije Auer ±
• MDS asociat cu del(5q) izolat [Del(5q)J]	Anemie Trombocite normale sau mari	Deleția cromozomului 5q31 izolată Anemie, cite megacariote hipolobate
• MDS, neclasificabil (MD-U)	<1% blaști Citopenie(e) Blasturi <1%	<5% explozii Nu se încadrează în alte categorii Displazie și blasturi <5%.

Caracteristici clinice

- Cele mai semnificative caracteristici se datorează eșecului măduvei osoase de a produce celule sanguine normale. Prin urmare, majoritatea pacienților dezvoltă anemie, leucopenie și trombocitopenie.
- Hematopoieza extramedulară poate să conducă la hepatomegalie și splenomegalie, dar este mai puțin frecventă.

Diagnostic

- Criteriul morfologic minim pentru diagnosticul unui SMD este displazia în cel puțin 10% din celulele oricăreia dintre liniile mieloide.
- O hemoleucogramă completă poate oferi indicii pentru acest diagnostic:
 - Anemia este cea mai frecventă caracteristică, de obicei asociată cu macrocitoză și anizocitoză. Un anumit grad de trombocitopenie este obișnuit. Trombocitele variază ca mărime, iar unele par hipogranulare.
 - Numărul leucocitelor poate fi normal, crescut sau scăzut. Neutrofilele prezintă, de asemenea, variații în dimensiune. Anomalii morfologice sunt adesea observate în granulocite. Acestea pot include nuclee bilobați sau nesegmentați (anomalie pseudo-Pelger-Huet) sau nuclee hipersegmentați. Anomaliile de granulație variază de la absența granulelor până la distribuția anormală în interiorul citoplasmei (corpui Dohle).
 - Celulele mieloide imature sunt prezente în mai puțin bine diferențiate.
- Aspiratul de măduvă osoasă este hiper celular sau normal în stadiile inițiale. Prezintă caracteristici displazice într-una sau mai multe serii mieloide. Mielofibroza este ocazional prezentă la diagnostic sau se poate dezvolta în cursul SMD. Biopsia măduvei osoase este utilă atunci când măduva este hipocelulară, deoarece ajută la detectarea fibrozei și, de asemenea, ajută la diferențierea acesteia de anemia aplastică sau leucemia mieloidă acută.
- Studiul citogenetic al măduvei este cel mai important test pentru stabilirea diagnosticului.
- La pacienții cu caracteristici megaloblastice pe măduva osoasă, vitamina B12 _{seric} iar nivelurile de acid folic trebuie măsurate.

Tratament

- Terapia este de susținere cu transfuzii de celule compacte pentru anemie, transfuzii de trombocite pentru sângerare asociată cu trombocitopenie și terapie cu antibiotice pentru infecții. Chelatorii de fier sunt necesari pentru a reduce supraîncărcarea cu fier din transfuzii multiple.
- La unii pacienți, EPO și G-CSF pot fi utile pentru ameliorarea simptomelor, dar beneficiul de supraviețuire nu a fost demonstrat.
- Alte opțiuni, inclusiv utilizarea de talidomidă, lenalidomidă (un derivat al talidomidei), 5-azacitidină și decitabină. S-a demonstrat că 5-azacitidina și decitabina (agenți de hipometilare) scad cerințele de transfuzie de sânge și întârzie progresia SMD la LMA. Lenalidomida este benefică în sindromul 5q-.
- Transplantul de celule stem hematopoietice alogene este singura abordare potențial curativă a MDS. Cu toate acestea, poate fi oferit la mai puțin de 5-10% dintre pacienți, deoarece **SMD** este cel mai frecvent diagnosticat la pacienții aflați în a șaptea sau a opta decadă de viață.

Î. Discuțați tipurile, caracteristicile clinice, investigațiile, stadializarea clinică și managementul leucemiei limfocitare cronice.

Definiție

- Leucemia limfocitară cronică (LLC) se caracterizează prin acumularea excesivă a limfocitelor mature în sângele periferic, asociată cu infiltrarea măduvei osoase, a splinei și a ganglionilor limfatici.

Tipuri

- Peste 95% din cazurile de LLC se datorează expansiunii limfocitelor B. Acestea exprimă antigenele celulelor B (CD19, CD20 și CD24) și CD5, care se găsesc de obicei pe celulele T.
- Mai puțin de 5% se datorează expansiunii limfocitelor T.

Caracteristici clinice

- Cea mai frecventă formă de leucemie cronică.
- Frecvent la pacienții peste 50 de ani; vârsta maximă în jur de 65 de ani.
- Mai mult la bărbați decât la femei (2:1).
- 25% dintre pacienți sunt asimptomatici.
- Limfadenopatie generalizată și hepatosplenomegalie.
- Anemia cu dezvoltare lentă (datorită hemolizei imune și infiltrației măduvei osoase).
- Infecții recurente datorate hipogamaglobulinemiei. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* și *Haemophilus influenzae* cauzează majoritatea infecțiilor. Herpes zoster este de asemenea frecvent.
- Manifestări hemoragice extrem de rare.
- Se poate transforma în leucemie prolimfocitară (prolimfocite >55%) sau limfom cu celule mari (sindrom Richter).

Investigații

- Anemie ușoară până la moderată.
- Numărul total de leucocite este crescut la intervalul de 50.000-200.000/ mm^3 .
- Examenul frotiu periferic:
 - Mai mult de 95% din celule sunt limfocite cu aspect matur de varietate mică.
 - Prolimfocitele pot fi prezente în proporții diferite.
 - Trombocitele sunt normale sau reduse ca număr (trombocitopenie autoimună).
- Măduva osoasă este hiper celulară cu infiltrare de limfocite de dimensiuni mici și mijlocii.
- Testul Direct Coombs poate fi pozitiv, indicând un proces hemolitic autoimun.
- Biopsia ganglionilor limfatici arată limfocite mici, bine diferențiate, neclivate.
- Nivelurile serice ale acidului folic sunt scăzute.

Criterii de diagnostic

- Cel puțin 5×10^9 limfocite/L ($5000/\text{mm}^3$)
- Durata limfocitozei >2 luni
- Celule atipice/imature: $\geq 55\%$ din celulele limfoide

K

- Densitate scăzută a suprafeței Ig (IgM sau IgD) cu lanțuri ușoare sau X

- Antigeni de suprafață ale celulelor B (CD19, CD20, CD23)
- Antigenul de suprafață CD5

Stadializarea clinică

Binet Staging

Etapă	Caracteristici	de supraviețuire
O	Fara anemie sau trombocitopenie Mai puțin de 3 zone de mărire a limfoidului	>10 ani
B	Fara anemie sau trombocitopenie 3 sau mai multe zone de mărire a limfoidului	7 ani
C	Anemie ($<10 \text{ g/dL}$) și/sau trombocitopenie ($<100.000/\text{mm}^3$) prezent, indiferent de numărul de zone de mărire a limfoidului	2 ani

Mărirea limfoidă include ganglionii limfatici cervicali, axilari și inghinali și mărirea ficatului și a splinei.

Înscenare Rai revizuită

Risc	Caracteristici	Supraviețuire
Scăzut	Limfocitoză absolută ($>5.000/\text{mm}^3$) fără adenopatie, hepatosplenomegalie, anemie sau trombocitopenie	>10 ani
Intermediar	Limfocitoză absolută cu limfadenopatie cu sau fără hepatosplenomegalie, fără anemie sau trombocitopenie	7 ani
Ridicat	Limfocitoză și anemie absolută (hemoglobină $<11 \text{ g/dL}$) sau trombocitopenie ($<100.000/\text{mm}^3$) cu sau fără limfadenopatie, hepatomegalie sau splenomegalie	1,5-3 ani

Tratament

- Terapia este indicată atunci când este prezentă oricare dintre următoarele caracteristici:
 - Febră fără semne de infecție, oboseală extremă, transpirații nocturne, scădere în greutate.
 - Creșterea anemiei sau trombocitopeniei din cauza insuficienței măduvei osoase.
 - Limfadenopatie voluminoasă sau progresivă; splenomegalie masivă sau progresivă.
 - Citopeniile autoimune nu răspund la corticosteroizi.
 - Creștere rapidă a numărului de limfocite din sângele periferic (timp de dublare <6 luni).
- Pe baza revizuirii stadializării Rai (sau Binet), opțiunile de tratament sunt prezentate în casetă.

- Risc scăzut (sau stadiul A) Fără tratament specific, ci doar reasigurare
- Risc intermediar (sau stadiul B) Asimtomatic:
 - Fără tratament specific
 - Simptomatic , apt din punct de vedere medical:
 - Fludarabină + clorambucil + rituximab

- Bendamustina + rituximab
- Fludarabină + rituximab

Simptomatic, inapt din punct de vedere medical:

- Clorambucil
- Bendamustina

Radioterapia locală la ganglionii limfatici supărați

Ca și riscul intermediar simptomatic (sau stadiul B)

Alemtuzumab + transplant de celule stem

Chimioterapia combinată cu ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon (CHOP) în cazurile refractare

Transfuzie cu celule l pentru anemie

Prednisolon pentru anemie hemolitică și trombocitopenie Splenectomie pentru splenomegalie simptomatică

- Risc ridicat (sau stadiul C)

Clorambucil (*Leukeran*)

- Două regimuri sunt recomandate în LLC:
 - Terapie continuă cu doze mici - 5 mg pe zi pe cale orală.
 - Terapie intermitentă cu doze mari (terapie cu puls)—0,4 mg/kg la fiecare 2 săptămâni.
- Incidenta crescută a mielodisplaziei și a leucemiei mieloide acute.
- Un alt agent de alchilare utilizat în LLC este bendamustina

Analogi de purine:

- Trei analogi de purină sunt utilizați în prezent în LLC: fludarabină, cladribină și pentostatina. Fludarabina este cel mai bine studiat agent dintre cele trei în LLC.
- Fludarabină
 - Doza—25-30 mg/ m² intravenos zilnic timp de 5 zile la fiecare 4 săptămâni.
 - Complicații potențiale — anemie hemolitică autoimună; infecții oportuniste, inclusiv *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes* și citomegalovirus.

Rituximab și Alemtuzumab

- Sunt anticorpi monoclonali împotriva CD20 și, respectiv, CD52.
- CD20 prezent pe celulele B normale și maligne.
- CD52 prezent pe toate celulele LLC.
- Efectele secundare includ febră, frisoane, mialgii, greață și dureri de cap.

Î. Discuțați caracteristicile clinice, investigațiile și managementul leucemiei cu celule păroase .

Caracteristici clinice

- Leucemia cu celule păroase este o expansiune malignă a limfocitelor B.
- Frecvent la pacienții peste 40 de ani, cu predominanță masculină/feminină 4:1.
- Simptomele se datorează splenomegaliei masive, pancitopeniei și vasculitei (eritem nodos și noduli cutanați). Limfadenopatia este rară.
- Dureri de șold din cauza leziunilor osoase.
- Infecțiile par a fi cea mai frecventă cauză de deces.
- Un risc crescut de afecțiuni maligne secundare, în special limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin și cancer tiroidian.

Investigații

- Numărul total de leucocite este normal sau scăzut. Pancitopenia, în special monocitopenia, apare la mai mulți pacienți.
- Frotiul periferic arată celulele păroase caracteristice. Acestea sunt limfocitele B maligne. Structurile păroase de pe suprafața celulei sunt proiecții citoplasmice. Au un nucleu plasat excentric și o citoplasmă spumoasă. Aceste celule păroase colorează pozitiv pentru fosfatază acidă rezistentă la tartrat (TRAP).

- Măduva osoasă este dificil de aspirat („robinet uscat”) și biopsia arată fibroză cu infiltrare de celule mononucleare și celule păroase.
- Histologia splenică relevă infiltrarea celulelor mononucleare a pulpei roșii și engorgerea sinusurilor.
- Biopsia hepatică dezvăluie infiltrarea triadelor portal de către celulele păroase.
- Scorul LAP este foarte mare.

Tratament

- Urmează un curs indolent. Recomandarea actuală este de a începe tratamentul dacă pacientul dezvoltă citopenie, - splenomegalie simptomatică sau simptome constituționale (de exemplu, febră, transpirații nocturne și oboseală).
- Tratamentul infecțiilor cu antibiotice.
- Tratamentul de elecție este chimioterapia cu cladribină.
- a-interferonul nu este recomandat ca agent de primă linie, deoarece este mai puțin eficient.
- Pentostatina este un alt medicament foarte eficient.
- Corticosteroizii și medicamentele mielotoxice sunt contraindicate în leucemia cu celule păroase.

Î. Cum clasificați splenomegalia? Enumerați cauzele comune ale splenomegaliei.

Clasificare și cauze

<ul style="list-style-type: none"> • Splenomegalie ușoară (până la 5 cm) <ul style="list-style-type: none"> • Infecții acute • Infecții subacute și cronice • Infestări parazitare • Splenomegalie moderată (până la ombilic) • splenomegalie masivă (sub ombilic) 	<p>Febra enterica, hepatita infectioasa, mononucleoza infectioasa, bruceloza, septicemia, citomegalovirusul, toxoplasmoza</p> <p>Tuberculoză, endocardită infecțioasă, sifilis, bruceloză, bacteriemie cronică, HIV</p> <p>Malaria, kala-azar</p> <p>Limfoame, hipertensiune portală, leucemii acute, leucemie limfocitară cronică, leucemie mieloidă cronică, anemii hemolitice cronice, malaria, kala-azar, sarcoidoză</p> <p>Leucemie mieloidă cronică, kala-azar, mielofibroză, leucemie cu celule păroase, splenomegalie tropicală, kala-azar, hipertensiune portală, (tromboză venă portă extrahepatică), boala Gaucher, talasemie majoră, limfoame, chisturi și tumori ale splinei</p>
--	---

Î. Enumerați cauzele comune ale splenomegaliei masive. Discutați diagnosticul diferențial.

Cauze comune	Cauze mai puțin frecvente
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemie mieloidă cronică • Mielofibroza • Leucemie cu celule păroase • Splenomegalie tropicală • Kala-azar • Tromboza venei porte extrahepatice 	<ul style="list-style-type: none"> • Limfoame • boala lui Gaucher • Talasemia majoră • Chisturi și tumori ale splinei

Diagnostic diferențial (vezi și condițiile individuale)

Leucemie mieloidă cronică

Caracteristici clinice

- Vârsta maximă în jur de 55 de ani.
- Simptomele anemiei.
- Simptome datorate splenomegaliei masive.

- Simptomele stării hipermetabolice.
- Tendințe ocazionale de sângerare.
- Splenomegalie și hepatomegalie moderate până la masive.
- Anemie ușoară.

Investigatii

- Anemia normocitară normocromă.
- Numărul total de leucocite este semnificativ crescut, întotdeauna mai mult de $20.000/\text{mm}^3$.
- Numărul de trombocite este de obicei crescut.
- Frotiul periferic arată o gamă completă de precursori de granulocite, variind de la mieloblaste la mielocite la metamielocite la neutrofile mature. Predomină formele mature. Mieloblastele sunt mai mici de 5 - 10%. Pot fi observate globule roșii nucleate.
- Cromozomul Philadelphia este pozitiv în peste 95% din cazuri.
- Scorul LAP este foarte scăzut.
- de vitamina B₁₂ sunt semnificativ crescute.

Mielofibroza

Caracteristici clinice

- Mai rămâne asimptomatică mulți ani.
- Simptome rezultate din anemie, splenomegalie masivă și stare hipermetabolică.
- Splenomegalie masivă și hepatomegalie.

Investigatii

- Reducerea semnificativă a hemoglobinei în stadiile târzii.
- Numărul total de leucocite poate fi normal, redus sau crescut. De obicei, este ridicat în stadiile incipiente la intervalul de $10.000\text{---}20.000/\text{mm}^3$. Numărul total de leucocite este redus în stadiile târzii.
- Numărul de trombocite este crescut în stadiile incipiente, dar scade mai târziu.
- Examenul frotiu periferic:
 - Imaginea sângelui leucoeritroblastic.
 - Celulele lacrimogene.
 - Anizopoikilocitoza.
 - Numeroase globule roșii nucleate.
- Studiul măduvei osoase:
 - De obicei un robinet uscat.
 - Creșterea tuturor celor trei linii celulare, hiper celularitate și fibroză minimă în stadiile incipiente.
 - Scăderea tuturor celor trei linii celulare, hipocelularitate și fibroză densă în stadii târzii.
- Cromozomul Philadelphia este negativ.
- Scorul LAP este mare.
- Creșterea densității osoase a vertebrelor și a capetelor proximale ale oaselor lungi.

Leucemie cu celule păroase

Caracteristici clinice

- Poate rămâne asimptomatică ani de zile.
- Simptome rezultate din splenomegalie masivă, infecții și vasculite.
- Dureri de șold din cauza leziunilor osoase.
- Splenomegalie masivă și hepatomegalie.

Investigatii

- Numărul total de leucocite este normal sau scăzut.
- Frotiul periferic arată „celulele păroase” caracteristice care se colorează pozitiv pentru TRAP.
- Măduva osoasă prezintă numeroase celule mononucleare și celule păroase.
- Histologia splenică arată infiltrarea celulelor mononucleare a pulpei roșii și îngorgerea sinusurilor.
- Biopsia hepatică dezvăluie infiltrarea triadelor portal de către celulele păroase.
- Scorul LAP este foarte mare.

Sindromul splenomegaliei tropicale (TSS)

- Mai bine numit sindrom de malarie hiperreactivă (HMS).
- Datorită răspunsului imun anormal la infecțiile repetate cu malarie.

Caracteristici clinice

- Pacientul este de obicei rezident în zona cu malarie endemică.
- Febra de grad scăzut poate fi prezentă ocazional.
- Splenomegalie masivă și hepatomegalie.
- Caracteristicile hipersplenismului.

Criterii de diagnostic

- Reședința zonei endemice a malariei.
- Splenomegalie cronică, adesea masivă.
- IgM seric cu cel puțin 2 abateri standard (SD) peste media locală.
- Titru mare de anticorpi malarici.
- Limfocitoza hepatică sinusoidală.
- Răspunsul clinic și imunologic la profilaxia antimalarică.

Investigații

- Parazitul malarial este absent în frotiul de sânge periferic.
- Niveluri ridicate de anticorpi antimalarici în sânge.
- Nivelurile de IgM sunt semnificativ crescute (de până la 20 de ori).
- Examenul microscopic luminos al ficatului arată limfocitoză sinusoidală.
- Microscopia de imunofluorescență a ficatului arată agregate de IgM în celulele reticuloendoteliale.

Kala-Azar (leishmanioza viscerală)**Caracteristici clinice**

- Pacientul este de obicei rezident al zonei endemice kala-azar.
- Febra cu două vârfuri în 24 de ore (febra cocoșă de cămilă) apare în 10-15% cazuri.
- Splenomegalie masivă și hepatomegalie.
- Limfadenopatie generalizată (la pacienții din Bengal) și pigmentarea feței.

Investigații

- Anemie, granulocitopenie și trombocitopenie.
- Albumină serică scăzută și globulină serică ridicată, în special IgG.
- Anticorpi leishmanieni în sânge.
- Test cutanat Leishmanin.
- Demonstrarea amastigoților (corpi LD) în aspirate ale măduvei osoase, ficatului, splinei sau ganglionilor limfatici.
- Cultura aspiratului pentru organism.

Hipertensiune portală extrahepatică**Caracteristici clinice**

- Vârsta relativ mai fragedă la prezentare.
- Episoade de hematemă și/sau melaena, neînsoțite de decompensare hepatică.
- Absența icterului, ascitei și a altor semne de boală cronică a celulelor hepatice.
- Dimensiunea normală a ficatului.
- Splenomegalie moderată până la masivă și semne de hipertensiune portală.

Investigații

- Teste normale de funcționare a ficatului, timp de protrombină și biopsie hepatică.
- Ecografia abdominală arată sistemul hepatobiliar normal și semne de hipertensiune portală.
- Scopul gastro-intestinal superior și înghițirea cu bariu evidențiază varice.
- Splenoportovenograma (SPV) poate delimita colateralele și alimentatoarele.

Boala Gaucher

- Tulburare de stocare lizozomală, autosomal recesiv.
- Deficiența enzimei acid 13-glucocerebrozidazei duce la depozitarea glucozilceramidei în lizozomii sistemului monocite-macrofag.
- Există trei forme de boală:
 - Forma infantilă.
 - Forma juvenilă.
 - Forma adultă (tip 1).
- Manifestările clinice ale formei adulte includ splenomegalie masivă, citopenii, displazii scheletice, dureri osoase, fracturi patologice, colaps vertebral și necroza aseptică a capului femural.
- Investigatii:
 - Creșterea fosfatazei acide serice.
 - Celule de spumă caracteristice în frotiul periferic.
 - „Celule Gaucher” caracteristice în măduva osoasă.
 - Testul enzimatic stabilește diagnosticul.
- Tratament:
 - Majoritatea nu necesită tratament.
 - Splenectomie parțială sau totală în cazuri selectate.
 - Înlocuirea enzimatică este în prezent tratamentul de elecție la pacienții afectați semnificativ. Imigluceraza, un analog produs de ADN recombinant al 13-glucocerebrozidazei umane s-a dovedit foarte eficient în reducerea hepatosplenomegaliei și îmbunătățirea implicării măduvei osoase și a constatărilor hematologice. Alte înlocuitoare recombinante ale enzimelor glucocerebrozidazei includ velagluceraza alfa și taligluceraza alfa. Recent, un preparat oral, eliglucostat, a fost aprobat pentru utilizare la adulții cu boală de tip 1.

Diagnostic diferențial

Caracteristica de diferențiere	Tabelul I		
	Leucemie mieloidă cronică	Mielofibroza	Leucemie cu celule păroase
• Număr total	Ridicat semnificativ la >20.000/pL	Ridicat la 10.000-20.000/pL	Normal sau scăzut
• Numărarea diferențială	Neutrofile >95%	Normal	Neutropenie și limfocitoză
• Frotiu periferic	Gamă completă de precursori de granulocite cu forme mature predominând Mieloblaste <5-10% Puține globule roșii nucleate	Imaginea sângelui leucoeritroblastic Celule lacrimogene Anizopoikilocitoză Numeroase globule roșii nucleate	„Celule păroase” care se colorează pozitiv pentru -fosfatază acidă rezistentă la tartrat (TRAP)
• Măduva osoasă	Hipercelular Celule în principal din seria mieloidă, mielocitele fiind celulele predominante	Hipercelularitate cu creșterea tuturor celor trei linii celulare în stadii incipiente Hipocelularitate cu scădere a tuturor celor trei linii celulare în stadii târzii	Numeroase celule mononucleare și „celule păroase” cu fibroză
• Fibroza medulară	Neobișnuit și minim	Obisnuit și marcat	Creșterea reticulinei măduvei
• Scorul LAP	Coborât semnificativ	Ridicat	Ridicat semnificativ
• Ph. cromozom	Pozitiv	Negativ	Negativ
• Vitamina B ₁₂ niveluri	Ridicat semnificativ	Ridicat	Normal

Tabelul II

Caracteristica de diferențiere	Splenomegalie tropicală sindromul	Kala-azar	Portal extrahepatic hipertensiune arterială
<ul style="list-style-type: none"> • Endemicitatea • Febră • sângerare gastrointestinală • Imunoglobuline • Anticorpi 	Endemic Gradul scăzut Absent IgM crescut Anticorpi antimalarici	Endemic „cocoașă de cămilă” Absent IgG crescut Antileishmania anticorpi	Non-endemic Absent Prezent — —
<ul style="list-style-type: none"> • Măduva osoasă • Biopsie hepatică 	Paraziți malaricieni (rari) corp LD Microscopia cu lumină arată corpuri LD, care sunt limfocitoză sinusoidală normală observată și în rândul de mar- Imunofluorescență osoasă , splina și limfa microscopia arată agregate de noduri IgM în celulele reticulo-endoteliale		
<ul style="list-style-type: none"> • Dovezi de hipertensiune portală la endoscopie, - deglutiție cu bariu și SPV* 	Absent	Absent	Prezent

* SPV—Spleno-porto-venografie

Î. Enumerați cauzele, caracteristicile clinice și tratamentul hipersplenismului.

- Aceasta este. un termen folosit pentru a indica anemia, leucopenia și trombocitopenia asociate cu splenomegalie proeminentă (din orice cauză) și o măduvă osoasă normală sau hiper celulară.
- Nu există o relație directă între dimensiunea splenei și hipersplenism; totuși hipersplenismul este mai frecvent în rândul celor care au splenomegalie grosieră.
 - Leucopenia și trombocitopenia rezultă din sechestrarea excesivă a acestor celule în splina mare.
 - Se crede că anemia este diluțională, rezultată din creșterea volumului total al plasmiei.

Cauze comune

<ul style="list-style-type: none"> • Hipersplenism primar • Hipersplenism secundar 	Nicio cauză detectabilă Hipertensiune portală, malarie, kala-azar, sindrom de splenomegalie tropicală, tulburări mieloproliferative, tuberculoză
--	---

Caracteristici clinice

- Simptome legate de splina mărită, cum ar fi plinătatea abdominală asociată cu senzația de greutate și disconfort și durere în cadranul stâng superior al abdomenului.
- Simptome hematologice: Simptome legate de trombocitopenie, anemie și leucopenie
- Simptomele și semnele bolilor de bază.

Tratament

- Hipersplenismul primar este tratat prin splenectomie sau embolizare splenică parțială.
- Hipersplenismul secundar este gestionat prin abordarea cauzei care stă la baza.

Î. Ce sunt limfoamele? Care sunt tipurile comune de limfoame?

Limfoamele sunt un grup eterogen de neoplasme care provin din celulele limfoide și sunt aproape întotdeauna prezente ca tumori solide. Majoritatea celulelor limfoide sunt prezente în ganglionii limfatici, splină, măduva osoasă, timus și tractul gastrointestinal.

- Principalele tipuri de limfoame sunt limfomul sau boala Hodgkin și limfomul non-Hodgkin. Un limfom mai puțin frecvent este micoza fungoide.

Î. Discuțați clasificarea patologică, caracteristicile clinice, stadializarea clinică, investigațiile și tratamentul - limfomului Hodgkin.

Î. Oferiți o scurtă descriere a celulei Reed-Sternberg (RS).

- Limfomul Hodgkin (HL) este de origine celulelor B.
- Incidența de vârstă bimodală cu un vârf la adulții tineri (15-35 ani) și celălalt la adulții în vârstă (45-75 ani).
- Infecția cu HIV este un factor de risc pentru dezvoltarea limfomului Hodgkin, în cazul în care limfomul Hodgkin cu celularitate mixtă și limfomul Hodgkin sărăcit în limfocite sunt frecvente. Deși caracteristicile histologice ale limfomului Hodgkin sunt similare la HIV/SIDA și la indivizii imunocompetenți, există mai multe diferențe clinice. Pacienții cu HIV/SIDA au boală în stadiu avansat la momentul diagnosticului, o evoluție clinică agresivă, răspuns slab la terapia convențională, răspândire necontiguă, implicarea frecventă a măduvei osoase și a altor situsuri extraganglionare și o asociere puternică cu EBV (80%-100%).
- Asocierea cu virusul Epstein-Barr a fost demonstrată și la 30-50% pacienți imunocompetenți.

Clasificarea patologică

- OMS (2008) a împărțit limfomul Hodgkin în două tipuri. Prognosticul variază în funcție de tipul histologic.
 - HL clasică se caracterizează prin prezența celulelor Reed-Sternberg într-un fond inflamator.
 - HL predominant limfocite nodulare nu are celule Reed-Sternberg, dar este caracterizat prin prezența celulelor predominante limfocite, uneori numite celule popcorn.

Clasificarea OMS a limfomului Hodgkin

- Limfom Hodgkin predominant limfocite nodulare (<5%)
 - Limfomul Hodgkin clasic (>95%)
 - Scleroza nodulară limfomul Hodgkin clasic
 - Limfom Hodgkin clasic cu celularitate mixtă (cel mai frecvent tip în India)
 - Limfomul Hodgkin clasic bogat în limfocite
 - Limfomul Hodgkin clasic cu epuizare limfocitară
-

Manifestări clinice

- Începe într-un grup de ganglioni limfatici (origine unifocală) și se răspândește într-o manieră previzibilă la grupul de ganglioni limfatici adiacente (răspândire contiguă).
- Boala începe de obicei ca mărirea nedureroasă a unui grup de ganglioni limfatici cervicali. Mai rar, boala poate începe în ganglionii mediastinali sau axilari și mai rar în ganglionii abdominali, pelvieni sau inghinali. Nodurile implicate sunt discrete, nelicite și „cauciuc” ca consistență. Disconfortul indus de alcool la nivelul ganglionilor limfatici este o caracteristică comună a limfomului Hodgkin. Locurile care sunt rareori implicate de limfomul Hodgkin includ inelul Waldeyer și ganglionii mezenterici, epitrochleari și poplitei.
- Comprimarea diferitelor organe de către mase ganglionare sau infiltrarea diferitelor organe poate produce efecte clinice precum disfagie, dispnee, sindrom Homer, răgușeală a vocii, sindrom de vena cavă superioară, obstrucție a venei cave inferioare, icter și paraplegie. Afectarea mediastinală este observată în 80% din cazurile de scleroză nodulară limfomul Hodgkin clasic, dintre care mai mult de jumătate au boala mediastinală voluminoasă.
- Splenomegalia este neobișnuită la început, dar pe măsură ce boala avansează, hepatosplenomegalia devine proeminentă.
- Implicarea organelor extralimfatice este o caracteristică tardivă a limfomului Hodgkin.
- Simptomele „B” sau simptomele sistemice care plasează pacientul în categoria „B” sunt următoarele:
 - Pierdere în greutate inexplicabilă a mai mult de 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni.
 - Febră inexplicabilă peste 38 °C în cursul lunii precedente.
 - Transpirații nocturne abundente în luna precedentă.
- Febra Pel-Ebstein clasică este rar întâlnită. Această febră apare într-un model ciclic, caracterizat prin câteva zile sau săptămâni de febră alternând cu perioade febrile.
- Pruritul este un simptom comun și, uneori, este supărător.
- Sindromul nefrotic poate apărea din depunerea complexului imun în rinichi.

- Limfomul Hodgkin este asociat cu imunitatea mediată celulară deprimată, ceea ce duce la un risc mai mare de infecții precum herpes zoster, tuberculoză, infecții criptococice, infecții cu citomegalovirus și infecții cu specii de candida.

Stadializare clinică (clasificare Ann Arbor)

- Structurile limfatice sunt definite ca ganglioni limfatici, splina, timus, inele Waldeyer, apendicele și plasturi Peyer; ficatul și măduva osoasă sunt excluse.
 - Fiecare etapă este împărțită în continuare în A sau B în funcție de absența sau prezența simptomelor sistemice (simptomele B).
-
- **Stadiul I** Implicarea unei singure regiuni ganglionare limfatice (I) sau a unui loc extralimfatic (IE)
 - **Stadiul II** Afectarea a două sau mai multe regiuni ganglionare (II) sau a unui loc extralimfatic și a unui ganglion limfatic
regiuni de pe aceeași parte (deasupra sau dedesubt) diafragmei (IIE)
 - **Stadiul III** Afectarea regiunilor ganglionare limfatice de pe ambele părți ale diafragmei cu (IIIE) sau fără (III) afectarea extralimfatică localizată sau implicarea splinei (IIIS) sau ambele (IIISE)
 - **Stadiul IV** Afectarea difuză a unuia sau mai multor țesuturi extralimfatice (de exemplu, ficatul, măduva osoasă, pleura, plămân, os) cu sau fără implicarea ganglionilor limfatici asociați.
-

Investigații

- Hemograma:
 - Anemia normocitară normocromă este frecventă. În boala avansată, anemia microcitară se dezvoltă de obicei din cauza utilizării defectuoase a fierului.
 - Numărul total de leucocite poate fi normal, dar uneori este considerabil crescut cu leucocitoză neutrofilă.
 - Eozinofilia este prezentă la aproximativ 20% dintre pacienți și trombocitoza este observată în unele cazuri.
 - În stadiile terminale, pot exista leucopenie și trombocitopenie.
- Nivelurile crescute ale fosfatazei alcaline serice indică de obicei afectarea măduvei osoase sau a ficatului.
- Biopsia tisulară, de obicei o biopsie a ganglionilor limfatici, va stabili diagnosticul. Aspirația cu ac fin nu este recomandată pentru diagnostic. Biopsia hepatică poate oferi diagnosticul la cei cu hepatomegalie.
- Este important să se stabilească amploarea bolii. Investigațiile necesare pentru stadializarea clinică includ radiografii toracice, teste ale funcției hepatice, teste ale funcției renale, ecografie abdominală, trepană și aspirație de măduvă osoasă și tomografie (gât, torace, abdomen și pelvis). Biopsia măduvei osoase este necesară numai în prezența simptomelor „B”, a bolii clinic avansate sau a bolii infra-diafragmatică și la cei cu leziuni osoase, dureri osoase, hipercalcemie sau o fosfatază alcalină serică crescută.
- Scanarea PET este sensibilă pentru evaluarea extinderii bolii și este o parte integrantă a stadializării inițiale. Sensibilitatea

I8

FDG-

PET

și PET/CT este mai mare decât cea a CT pentru a identifica

atât boala ganglionară cât și extranodală. De asemenea, este foarte util la finalizarea terapiei pentru a documenta remisiunea.

Celulă Reed-Sternberg (RS).

- Celulele Reed-Sternberg (RS) sunt patognomonice ale limfomului Hodgkin. Prezența celulelor RS în specimenul histologic diferențiază limfomul Hodgkin de limfomul non-Hodgkin. Aceste celule sunt derivate din limfocite (de unde denumirea de boala Hodgkin a fost schimbată în limfom Hodgkin).
 - Se presupune că celulele RS evoluează fie din cauza infecției virale, fie din cauza tulburării imune subiacente
 - Sunt celule gigantice cu nucleu perechi, cu imagini în oglindă (binucleate) cu nucleoli mari în fiecare nucleu (celule „ochi de bufniță”)
 - La imunofenotipizare, aceste celule sunt de obicei CD15+ și CD30+. Aproape 40% sunt, de asemenea, CD20+.
 - Spre deosebire de limfoamele non-Hodgkin (NHL) și alte tumori maligne care sunt compuse aproape exclusiv din celule maligne, celulele RS cuprind mai puțin de 1 % din celulele din țesuturile afectate.
 - Celulele uninucleate cu caracteristici citologice identice cu cele ale celulelor RS sunt denumite celule Hodgkin. Celulele Hodgkin în sine sunt insuficiente pentru un diagnostic definitiv la biopsia inițială, dar sunt suficiente - pentru a stabili un diagnostic de boală recidivă atunci când imunofenotipul acestor celule Hodgkin este caracteristic.
-

Caracteristici nefavorabile pentru limfomul Hodgkin în stadiul I și II

- Adenopatie mediastinală mare (cel puțin 33% lată ca toracele)
- Orice nod unic sau masă nodal care are un diametru de 10 cm sau mai mare.
- B simptome
- >3 locuri de implicare
- Viteza de sedimentare a eritrocitelor >50

management*Radioterapie*

- Radioterapia cu megavoltaj până la o doză de 3500-4000 cGy se administrează locurilor implicate pe o perioadă de 4 săptămâni (radioterapia în câmp implicat).
- Radioterapia administrată pe o zonă extinsă care include toate zonele care poartă ganglionii limfatici deasupra diafragmei este cunoscută sub denumirea de radiație a câmpului mantalei. Uneori sunt incluși și ganglionii limfatici periaortici și splina (câmp de pică).
- Radioterapia în câmp Y inversat include ganglioni limfatici periaortici, hipogastrici și inghinali și splină.
- Indicațiile pentru radioterapie sunt următoarele:
 - Boala în stadiul I.
 - Boală în stadiul II fără caracteristici nefavorabile.
 - După chimioterapie la locurile unde a existat inițial boala în vrac.
 - La leziuni care cauzează probleme grave de presiune.
- Stadiile I și II A boala poate fi tratată cu radioterapie administrată într-o zonă extinsă care include toate zonele care poartă ganglionii limfatici deasupra diafragmului (câmpul mantalei) și, uneori, incluzând ganglionii limfatici periaortici și splina (câmp spade).
- În stadiile II B și III A se administrează chimioterapie standard cu sau fără radioterapie. În acest caz, radioterapia implică câmpul mantalei, precum și câmpul Y inversat (ganglioni limfatici periaortici, hipogastrici și inghinali și splină).

Chimioterapie

- Chimioterapia combinată s-a dovedit a fi foarte eficientă. Regimurile utilizate în mod obișnuit sunt date în casetă.
- Aceste regimuri sunt administrate pe un ciclu de 28 de zile (ciclu de 21 de zile pentru BEACOPP escaladat pentru boala avansată) pentru minim 2 impulsuri și până la 9, dacă este necesar. Pot fi atinse rate de vindecare >75%.

• ABVD	Doxorubicină (adriamicină), bleomicina, vinblastină, dacarbazină
• Stanford V	Doxorubicină, mecloretamina (muștar cu azot), vincristină, vinblastină, bleomicina, etoposidă, prednison
• BEACOPP a escaladat	Bleomicina, etoposidă, adriamicină, ciclofosfamidă, vincristină, procarbazine, prednison în doză crescută

HL predominant limfocil nodular

- Radioterapia de câmp implicat pentru boala în stadiul IA sau IIA
- Chimioterapia (cu sau fără radioterapie) sau rituximab fie ca agent unic, fie în combinație cu chimioterapie (cu sau fără radioterapie) pentru stadiul IB, IIB, III și IV.

Transplant de măduvă osoasă

- Transplantul de măduvă osoasă hematopoietică autolog reușește în aproape 40% din cazuri chiar și după eșecul chimioterapiei.

Complicații tardive

- Apar datorită ratelor mari de vindecare atinse cu tratament.
- A doua afecțiuni maligne, inclusiv leucemia acută și cancerule de organe solide. Leucemia acută apare în general în decurs de 10 ani de la utilizarea agenților de alchilare în combinație cu radioterapie. Riscul este mai mare cu MOPP în comparație cu ABVD. Cancerule de organe solide apar de obicei la mai mult de 10 ani de la tratament și sunt asociate cu utilizarea radioterapiei.
- Insuficiență cardiacă și boală coronariană accelerată datorită radioterapiei și utilizării doxorubicinei.
- Fibroza pulmonară (dacă se utilizează bleomicina sau radiații).
- Hipotiroidismul.

Q. Discutați clasificarea patologică, stadializarea clinică, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul limfomului non-Hodgkin.

- În limfomul non-Hodgkin, există o proliferare monoclonală malignă a celulelor limfoide, majoritatea cazurilor (~80%) având originea în celulele B, o minoritate în celulele T (15-20%) și rareori în celulele natural killer.
- Limfoamele non-Hodgkin se contopesc cu leucemiile limfoblastice și limfocitare.

Etiologie

- Necunoscut în majoritatea cazurilor.
- Asociat cu boli inflamatorii cronice sau autoimune precum sindromul Sjogren, tiroidita Hashimoto și artrita reumatoidă.
- Asociat cu infecția cronică (de exemplu asocierea dintre limfoamele de țesut limfoid asociate mucoasei și infecția cu *Helicobacter pylori*).
- Suprimarea imunității, așa cum se observă cu transplantul de organe solide și infecția cu HIV.

Patologie și clasificare

- International Working Formulation a fost elaborată în 1982 din clasificările Rappaport și Kiel și este prezentată în casetă.

• Indolent sau de grad scăzut	Limfocitar mic Foliculare, predominant celule mici clivate
• Grad agresiv sau intermediar	Celule foliculare, mixte, mici clivate și mari clivate
• Foarte agresiv sau de înaltă calitate	Foliculare, predominant cu celule mari, clivate și/sau neclivate Celulă mică, difuză, scindată Celulă difuză, mixtă, mare și mică Celulă difuză, mare, clivată sau neclivată Celule mari, imunoblastice (tip celule B sau T) limfoblastice Celulă mică neclivată (Burkitt și non-Burkitt)

- Dimensiunea celulelor limfoide este un ghid pentru prognostic. Boala cu celule mici (limfocite mature) este asociată cu boala cu celule mici și cu celule mari (celule limfoide imature) cu boală de grad înalt.
- Majoritatea limfoamelor foliculare sunt de grad scăzut, cu prognostic bun, iar cele mai multe limfoame difuze sunt de grad înalt, cu prognostic prost.

- O clasificare OMS a fost introdusă în 2008 pentru a acoperi toate tipurile de malignități limfoide. Subdivizează tumorile în cele de origine cu celule B versus celule T/NK și cele cu un aspect imatur sau blastic față de cele care se dezvoltă din stadii mai mature de dezvoltare limfoidă. Un limfom care își are originea în țesutul limfatic din măduvă este desemnat ca leucemie limfocitară sau leucemie limfoblastică. LLC aparține acum grupului NHL împreună cu omologul său non-leucemic și limfomul limfocitar mic. Tumorile maligne ale celulelor plasmatică sunt, de asemenea, recunoscute ca subtipuri NHL conform OMS. Clasificarea necesită efectuarea imunofenotipării și ar putea necesita studii de citogenetică, hibridizare fluorescentă in situ (FISH) și studii de rearanjare a genei receptorului antigen.

Clasificarea OMS a bolilor limfoide maligne (categorii importante)

celula B	celule T și celule NK
Neoplasm precursor cu celule B <ul style="list-style-type: none"> • Leucemie limfoblastică acută cu celule B 	Neoplasm cu celule T precursore <ul style="list-style-type: none"> • Leucemie limfoblastică acută cu celule T precursore
Neoplasme mature (periferice) cu celule B <ul style="list-style-type: none"> • Leucemie limfocitară cronică cu celule B/limfom limfocitar mic • leucemie prolimfocitară cu celule B • Limfom limfoplasmocitar - Waldenstrom • macroglobulinemie • Limfom cu celule B din zona marginală splenică • Limfom cu celule B din zona marginală ganglionară • Leucemie cu celule păroase • Mielom/plasmacitom cu celule plasmatică • Limfom de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT) (limfom cu celule B din zona marginală extranodal) • Limfom folicular • Limfom cu celule de manta • Limfom difuz cu celule B mari • Limfomul Burkitt și leucemia • Limfom mediastinal (timic) cu celule B mari • Limfom primar al SNC 	Neoplasme mature (periferice) cu celule T/NK <ul style="list-style-type: none"> • leucemie prolimfocitară cu celule T • leucemie limfocitară granulară cu celule T • Leucemie agresivă cu celule NK • Limfom/leucemie cu celule T la adulți (HTLV1) • Limfom cu celule T de tip enteropatie • Limfom cutanat cu celule T (micoză fungoide și sindrom Sezary) • Limfom anaplastic cu celule mari • Celulă T/nulă, limfom cutanat primar • Limfom angioimunoblastic cu celule T • Limfom anaplastic cu celule mari, celule T/nule, tip sistemic primar

- Leucemie limfoblastică acută cu celule B sau T precursore
 - Din punct de vedere clinic, un caz este definit ca limfom dacă există o leziune în masă în mediastin sau în altă parte și blasturi <25% în măduva osoasă. Este clasificată ca leucemie dacă există > 25 la sută blasti de măduvă osoasă, cu sau fără o leziune în masă.
- Limfomul folicular și limfomul difuz cu celule B mari sunt cele mai frecvente două tipuri și, împreună, reprezintă mai mult de 50% din cazuri. La pacienții cu SIDA, limfomul difuz cu celule B mari, limfomul Burkitt și limfomul primar al sistemului nervos central (SNC) sunt cel mai frecvent observate limfoame non-Hodgkin.
- Limfomul non-Hodgkin poate fi clasificat ca fiind indolent și agresiv

Indolent	Agresiv
<ul style="list-style-type: none"> • Limfom folicular • Limfom cutanat cu celule T (micoză fungoide și/sindrom Sezary) • Limfom limfoplasmocitar • Limfom de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT). • Leucemie limfocitară cronică cu celule B/limfom limfocitar cu celule mici • Limfom cu celule B din zona marginală ganglionară 	<ul style="list-style-type: none"> • limfom asociat SIDA • Limfom anaplastic cu celule mari • limfomul Burkitt • Limfomul sistemului nervos central • Limfom difuz cu celule B mari • Limfom limfoblastic • Limfom cu celule de manta • Limfom/leucemie precursor cu celule B și cu celule T

Caracteristici clinice

- Poate apărea la orice vârstă, dar incidența maximă este în jur de 60 de ani.
- Origine multicentrică și se răspândește rapid în zone necontigue. Boala este de obicei răspândită în momentul diagnosticării.
- Mărirea ganglionilor limfatici discretă, nedureroasă, fermă este cea mai frecventă prezentare. Inelul Waldeyer și ganglionii limfatici epitrohleari sunt frecvent implicați.
- Simptomele „B” ale febrei, transpirațiilor nocturne și pierderii în greutate sunt mai puțin proeminente.
- Implicarea precoce a organelor extralimfatice este o caracteristică a limfomului non-Hodgkin. Sunt frecvent implicate tractul gastrointestinal (stomacul), tiroida, pielea, sinusurile și sistemul nervos central. Paraplegia poate apărea din compresia măduvei spinării de către un limfom extradural. Alte efecte ale presiunii sunt disfagia, dispneea, vărsăturile, obstrucția intestinală, ascita și edemul membrelor.
- Pacienții cu limfom limfoblastic prezintă adesea o masă mediastinală anterioară.
- Implicarea măduvei osoase este frecventă și precoce și poate produce citopenii.
- Implicarea ficatului și a splinei are ca rezultat hepatosplenomegalie.
- Implicarea osului se poate manifesta ca fracturi patologice cu durere.
- Limfomul Burkitt se diseminează de obicei în măduva osoasă și meninge și implică locuri extranodale.

Stadializare clinică (clasificare Ann Arbor)

- Clasificarea Ann Arbor poate fi utilizată pentru a defini pacienții în limfoame limitate (stadiile I și II) și avansate (stadiile III și IV). Cu toate acestea, este mai util în limfomul Hodgkin decât în limfomul non-Hodgkin. În plus, simptomele „B” nu sunt incluse, deoarece nu sunt utile în prezicerea prognosticului.

Investigații

- Hemograma:
 - Pot fi observate grade moderate de anemie atunci când există o implicare semnificativă a măduvei.
 - Hemoleucograma este de obicei normală, dar unii pacienți prezintă limfocitoză. O fază leucemică se dezvoltă în 20-40% din limfoamele limfocitare și rar în limfoamele de grad intermediar. Limfoamele de grad înalt pot fi frecvent leucemic.
 - Splenomegalia cu hipersplenism sau o anemie hemolitică autoimună complicată poate duce la niveluri scăzute ale hemoglobinei, reticulocitoză și testul Coombs pozitiv.
- Aspirația măduvei osoase și biopsia trepană trebuie făcute precoce, deoarece implicarea măduvei este frecventă.
- Alte investigații necesare sunt imunofenotiparea celulelor limfoide din sânge, ganglioni și măduve și estimarea nivelurilor serice de imunoglobuline. Studiul imunohistochimic este esențial pentru diferențierea diferitelor subtipuri de LNH și, de asemenea, pentru a determina prognosticul, deoarece acestea vor influența alegerea terapiei. Poate fi efectuată prin citometrie în flux și/sau imunohistochimie pentru markerii de celule B CD79A și CD20, markerul de celule T CD3 și markerul proliferativ Ki67. Frația Ki67 > 40% este foarte sugestivă pentru un limfom de grad înalt.
- În plus, nivelurile serice ale LDH și 132 - microglobulinei și electroforeza proteinelor serice sunt adesea incluse în evaluare, deoarece acestea afectează prognosticul.
- este indicată o puncție spinală diagnostică direct combinată cu o primă instilare profilactică de citarabină și/sau metotrexat, în special cu afectarea SNC, orbită, măduvă osoasă, testicul, coloana vertebrală sau baza craniului. Este indicat și în cazul limfomului asociat HIV și al limfomului foarte agresiv.
- Investigațiile necesare pentru stadializarea bolii sunt aceleași cu cele pentru limfomul Hodgkin.

management

- Radioterapia implică un tratament pe teren implicat care se administrează pentru boala localizată.
- Chimioterapia poate fi administrată ca terapie medicamentoasă unică cu clorambucil sau ca terapie combinată cu mai multe medicamente.
- În cazurile cu încărcătură tumorală mare, sunt necesare precauții speciale (de exemplu corticosteroizi și diureză alcalină) pentru a evita sindromul de liză tumorală.
- Transplantul de celule stem se poate face dacă boala recidivează.

Limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)

- Reprezintă aproximativ 30-50% din toate limfoamele non-Hodgkin.
- Limfomul difuz cu celule B mari legat de SIDA este cel mai frecvent limfom non-Hodgkin legat de SIDA.

- Pacienții de toate vârstele cu DLBCL în stadiul I-II și fără factori de prognostic advers (boală non voluminoasă, vârstă <60 ani, LDH seric normal, starea de performanță 2-4, afectare extraganglionară ::51) ar trebui să primească 3-4 cicluri de chimioterapie (R-CHOP adică rituximab plus ciclofosfamidă, vincivină sau vincristină, hidroxivină sau vinciclină). pred nisolone) plus radioterapie în câmp implicat sau 6-8 cicluri de chimioterapie singură.
- Toți ceilalți pacienți ar trebui să primească 6-8 cicluri de chimioterapie (R-CHOP).

Limfom folicular

- Creștere lentă
- Rata de recurență ridicată după tratamentul inițial
- Pentru stadiul I și II, radioterapie locală singură sau observație (dacă se așteaptă o morbiditate semnificativă de la radioterapie).
- Pentru etapele III și IV:
 - Dacă pacientul este asimptomatic, se recomandă adesea observarea fără nicio terapie specifică.
 - Pentru pacientul simptomatic, administrați chimioterapie (R-CHOP sau Bendamustine plus rituximab).

Î. Cum diferențiezi limfomul Hodgkin de limfomul non-Hodgkin?

Hodgkin's lymphoma

- Bimodal peak incidence, 15-35 years and 45-70 years
- "B" symptoms are more common
- Alcohol-induced discomfort in lymph nodal region
- Usually well localised at the time of diagnosis
- Unifocal origin and contiguous spread
- Involvement of extralymphatic organs is late
- Waldeyer's ring involvement is uncommon
- Epirochlear node involvement is rare
- Early involvement of para-aortic lymph nodes
- Mediastinal involvement is common
- Bone marrow involvement is late

Non-Hodgkin's lymphoma

- Peak incidence around 60 years
- "B" symptoms are less common
- —
- Usually widespread at the time of diagnosis
- Multicentric origin and non-contiguous spread
- Involvement of extralymphatic organs is early
- Waldeyer's ring involvement is common
- Epirochlear node involvement is common
- Early involvement of mesenteric lymph nodes
- Mediastinal involvement is uncommon
- Bone marrow involvement is early

Î. Descrieți limfomul/leucemia Burkitt.

- Este un limfom non-Hodgkin de grad înalt, cu celule B, având celule mici neclivate.
- Are cel mai rapid timp de dublare dintre tumorile umane
- Se prezintă adesea cu afectare extraganglionară sau ca leucemie.
- Trei variante: BL endemic, sporadic și asociat imunodeficienței.
- Formă endemică întâlnită în principal în Africa tropicală și Noua Guinee.
- Virusul Epstein-Barr (EB) joacă un rol etiologic important.
- Majoritatea cazurilor apar la copii.
- Aproape 80% din cazuri au o translocare a *c-myc* de la cromozomul 8 în regiunea lanțului greu al imunoglobulinei (Ig) de pe cromozomul 14 [t(8;14)].

Caracteristici clinice

- Forma endemică este cel mai frecvent întâlnită la copiii mici (4-7 ani) cu afectarea frecventă a maxilarului, a zonei periorbitale și a rinichilor. Unii pot dezvolta paraplegie bruscă.
- Forma sporadică se prezintă în principal cu tumori abdominale. Un sfert are boală ileocecală și prezintă fie o masă în cadranul inferior drept, fie durere de la invaginație. Unele cazuri sunt clasificate ca leucemie Burkitt și se caracterizează prin infiltrare extinsă a măduvei (mai mult de 25% blaști), cu posibile dureri osoase ca caracteristică de prezentare.

- Forma de imunodeficiență este asociată cu infecția **cu HIV** și apare de obicei cu un număr de CD4 peste 200/mm³. Se prezintă din nou cu implicare abdominală.
- Afectarea mandibulei și a osului maxilar duce la deformare, slăbire a dinților și extrudare a ochiului cu pierderea vederii.
- Afectarea abdominală se prezintă sub formă de tumori datorită afectării bilaterale a rinichilor, suprarenalelor, ovarelor, intestinului și ganglionilor limfatici.
- Alte locuri de implicare sunt SNC, oasele lungi, glandele salivare, tiroida, testiculele, inima, sânul și măduva osoasă. Implicarea SNC este frecventă la adulți.

Investigatii

- Examenul histologic arată prezența unui infiltrat monoton de celule limfoide blastice de dimensiuni medii care prezintă nucleu rotunjit cu cromatina aglomerată și nucleoli multipli, localizați central. Acestea sunt din linia celulelor B (CD20+ și CD79a+). Rata de proliferare și rata de deces (apoptoză) sunt ridicate, celulele moarte fiind preluate de celule histiocitare palide din interiorul tumorii, care punctează vederea cu putere redusă, dând un aspect de „cer înstelat”.
- Analiza cromozomilor poate arăta o translocare de 8/14 sau, în unele cazuri, 2/8 sau 8/22.
- Pot fi detectați anticorpi împotriva antigenului capsid viral EB (la majoritatea pacienților cu tip endemic și la mai mulți pacienți cu tumori sporadice și asociate HIV).

Tratament

- Tratamentul trebuie inițiat de urgență cu hidratare adecvată pentru a preveni sindromul de liză tumorală.
- Chimioterapia de mare intensitate, de scurtă durată este foarte eficientă. Regimurile includ regimul CHOP (ciclofosfamidă, hidroxidoxorubicină sau doxorubicină, vincristină, prednisolon) sau rituximab plus EPOCH (etoposid, prednisolon, vincristină, ciclofosfamidă și hidroxidoxorubicină) sau regimul CODOX-M/IVAC (ciclofosfamidă, doxorubicină, tină, vincristină) metotrexat/ifosfamidă, etoposidă sau VP-16, citarabină sau Ara-C).
- Metotrexat și hidroclorid intratecal profilactic pentru profilaxia meningeală.
- Rate de vindecare până la 70-80%.

Î. Discuțați pe scurt limfomul/leucemia cu celule T la adulți.

- Este un tip de limfom non-Hodgkin care este cauzat de virusul I limfotrop al celulelor T umane (HTLV-I).
- Principalele căi de transmitere a HTLV-1 sunt infecțiile de la mamă la copil prin lapte matern, transfuzie de sânge sau contact sexual.
- Perioada de latență dintre infecție și dezvoltarea bolii este lungă (10-30 de ani).
- Patru prezentări majore: acută, limfomatoasă, cronică și mcnitoare.
- Majoritatea pacienților prezintă o boală acută, agresivă, caracterizată prin limfocitoză din sângele periferic, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrații cutanate, hipercalcemie, leziuni osoase litice și niveluri crescute de LDH în sânge. La acești pacienți, supraviețuirea mediană este de 6 luni. Infecțiile oportuniste sunt frecvent observate. Frotiul periferic evidențiază de obicei celule CD4-pozitive anormale, pleomorfe caracteristice, cu nucleu indentat (numite „celule „de floare” sau „celule de trifoi”). Implicarea măduvei osoase nu este de obicei proeminentă.
- Aproximativ 20% pacienți au formă limfomatoasă asociată cu limfadenopatie generalizată fără leucemie și o supraviețuire medie de aproximativ 1 an.
- Subtipul cronic (15% din cazuri) poate avea un nivel scăzut de limfocitoză absolută în sângele periferic asociat cu o erupție cutanată exfoliativă și o supraviețuire medie mai mare de 2 ani.
- Subtipul mcnit (5% din cazuri) are un număr normal de limfocite din sângele periferic și un număr mic de celule tumorale circulante și erupții cutanate. Nu există limfadenopatie, hepatosplenomegalie sau hipercalcemie. Supraviețuirea medie este mai mare de 2 ani, dar mai mică de 10 ani.
- Tratament oferit formelor acute și limfomatoase.
 - Tratamentul hipercalcemiei și infecțiilor oportuniste.
 - Chimioterapia combinată cu medicamente intratecale (metotrexat, citarabină și hidroclorid) poate prelungi viața, dar de obicei nu produce remisiuni.
 - Medicamentele antiretrovirale combinate (zidovudina + interferon-a) pot ajuta unii pacienți.

Q. Explicați ce este limfomul de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT) sau limfomul gastric primar.

- Este un limfom non-Hodgkin cu celule mici de origine extraganglionară.
- Tipul gastric de limfom MALT este asociat cu infecția cu *Helicobacter pylori*. MALT al glandelor salivare este asociat cu sindromul Sjogren.
- Se observă în principal la pacienții vârstnici cu vârsta medie de 60 de ani.
- Poate apărea în stomac, orbită, intestin, plămâni, piele, țesuturi moi, vezică urinară, rinichi, glanda salivară și SNC.
- Se poate prezenta sub formă de masă sau poate fi asociată cu simptome locale, cum ar fi disconfort abdominal superior, dispepsie și rar sângerare gastrointestinală superioară în limfomul gastric MALT.
- Localizat la organul din care provine în aproximativ 40% cazuri și la organul și ganglionii limfatici din jur în 30% cazuri. Afectarea măduvei osoase este mai puțin frecventă și apare în doar 15% din cazuri. Pot apărea și metastaze la distanță.
- Caracteristicile endoscopice ale MALT gastric imită adesea afecțiuni benigne, cum ar fi gastrita cronică sau ulcerul peptic. Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare biopsii multiple.
- Ecografia endoscopică (EUS) utilă pentru stadializarea limfomului MALT gastric.
- Prognosticul este bun în majoritatea cazurilor, cu o supraviețuire la 5 ani de 75%.
- Limfomul malt gastric de grad scăzut poate fi vindecat cu antibioticoterapie care vizează eradicarea *H. pylori*.
- Limfoamele MALT localizate pot fi tratate prin intervenție chirurgicală, radioterapie locală sau rituximab.
- Boala extinsă este tratată cu agenți unici precum clorambucil, ciclofosfamidă, fludarabină sau cladribină împreună cu rituximab.

Î. Scrieți o scurtă notă despre micoza fungoide și sindromul Sezary.

- Acestea sunt forme rare de limfom non-Hodgkin cu celule T care au un debut insidios.
- Derivat din celulele T CD4+ ale țesutului limfoid asociat pielii.

Caracteristici clinice

- Prezentarea clasică a micozei fungoide este apariția de plasturi și plăci pe zonele neexpuse la soare, care pot evolua lent spre tumori. Erupția cutanată este de obicei mâncărime. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă tumori ale pielii sau eritrodermie (micoza fungoidă eritrodermică) la debutul bolii.
- Sindromul Sezary este o variantă de limfom cutanat cu celule T leucemic agresiv, caracterizată printr-o triadă de celule T neoplazice circulante (celule Sezary), eritrodermie difuză și prurit invalidant, cu/fără adenopatie asociată. Celulele circulante sunt celule T maligne cu nuclee serpentine.
- Micoza fungoidă eritrodermică se diferențiază de sindromul Sezary prin numărul de celule Sezary circulante absent/scăzut și este privită ca o progresie a micozei fungoide, în timp ce sindromul Sezary apare de novo.

Tratament

- Terapia locală cu corticosteroizi cea mai frecventă terapie în cazurile precoce și este, de asemenea, utilizată ca adjuvant pentru alte terapii. Muștarul cu azot local și fototerapia au o eficacitate similară.
- Radioterapia cu fascicul de electroni împreună cu aplicarea locală de muștar cu azot sau corticosteroizi este un tratament eficient în placa extensivă refractară/recădere.
- Terapia sistemică cu un singur agent care utilizează imunomodulatori, cum ar fi interferonii și retinoizii, se utilizează adesea dacă terapia direcționată pe piele este inadecvată sau în cazurile de boală avansată.
- Chimioterapia (de exemplu metotrexat, fludarabină) este în general rezervată cazurilor avansate refractare sau rapid progresive la tratament.

Î. Ce sunt tulburările celulelor plasmatiche?

- Tulburările celulelor plasmatiche sunt neoplasme monoclonale care se dezvoltă din progenitori comuni din linia limfocitelor B.
- Aceste tulburări sunt cunoscute și sub denumirea de gammapatii monoclonale, paraproteinemii și discrazii plasmatiche. Acestea includ următoarele boli:
 - Mielom multiplu
 - Macroglobulinemie Waldenström

- amiloidoza primară (AL).
- Plasmocitom solitar al osului
- Plasmocitom extramedular
- sindromul POEMS
- Leucemie cu celule plasmaticice
- Boala lanțului greu
- Gammopatie monoclonală de semnificație nedeterminată
- Mielom multiplu moart.

Q. Discuțați imunopatologia , patologia , caracteristicile clinice , investigațiile și tratamentul mielomului multiplu.

- Mielomul multiplu este o proliferare malignă a celulelor plasmaticice derivate dintr-o singură clonă.
- Celulele plasmaticice sunt derivate din limfocitele B. Celulele plasmaticice individuale produc imunoglobuline cu un singur tip de lanț ușor (kappa sau lambda).
- Se crede că majoritatea cazurilor sunt precedate de o fază de gammopatie monoclonală de semnificație nedeterminată.

Imunopatologie

- Mielomul multiplu este „monoclonal” – adică tumora este derivată inițial dintr-o celulă prin clonare. Deci, toate celulele maligne produc aceeași imunoglobulină.
- Imunoglobulina produsă se numește „paraproteină” (proteina M). Apare pe banda electroforetică ca o bandă clară (bandă M sau componentă M).
- În mielom, paraproteina produsă aparține unuia dintre tipurile de imunoglobuline și are unul sau altul dintre cele două lanțuri ușoare, adică kappa sau lambda.
- În Bence-Jones sau mielomul cu lanț ușor, numai lanțurile ușoare sunt produse în exces, și nu întreaga moleculă de imunoglobuline. Aceste lanțuri ușoare în exces apar în urină ca proteinurie Bence-Jones.
- Clasificarea mielomului se bazează pe tipul de paraproteină produsă - adică IgG (55%), IgA (25%), IgD (mai puțin frecvente), IgE (mai puțin frecvente) și boala lanțului ușor (20%). În mielomul nesecretor, nu există proteină M în sânge sau urină, dar are plasmocitoză măduvă osoasă și afectare a organelor sau țesuturilor.

Sindromul POEMS

- O variantă a mielomului multiplu este sindromul POEMS; acronimul înseamnă polineuropatie, organomegalie (suprarenală, tiroidă, hipofizară, gonadală, paratiroidă, pancreatică), endocrinopatie, proteină M (de obicei IgG sau IgA lanț ușor lambda) și modificări ale pielii (hiperpigmentare, hipertricoză, acrocianoză, modificări ale unghiilor asemănătoare unghiilor, înroșire a unghiilor faciale , trofie asemănătoare unghiilor). sau clubing). Alte caracteristici comune care nu sunt incluse în acest acronim includ edem, ascită, efuziune pleurală , leziuni osoase osteosclerotice, trombocitoză, risc crescut de tromboză arterială sau venoasă, edem paipil și un nivel ridicat de factor de creștere seric al endoteliului vascular (VEGF). Transplantul autolog de celule stem din sângele periferic este tratamentul de elecție pentru pacienții mai tineri. La pacienții în vârstă, melfalanul și dexametazona sunt luate în considerare. În boala localizată fără plasmocite clonale în biopsia măduvei osoase, se recomandă radiația locală.

Patologie și patogeneză

- Măduva osoasă este puternic infiltrată cu plasmocite atipice. Înlocuirea treptată a măduvei cu celule plasmaticice are ca rezultat anemie, leucopenie și trombocitopenie.
- La majoritatea pacienților, celulele plasmaticice sunt observate în sângele periferic în număr mic. La câțiva pacienți, celulele plasmaticice sunt observate în sângele periferic în număr semnificativ (mai mult de 2000/mm³), iar această afecțiune este cunoscută sub numele de „leucemie cu celule plasmaticice”.
- Formarea tumorală localizată are ca rezultat leziuni perforate pe radiografiile oaselor plate.
- Acidul uric seric este crescut din cauza turnover-ului celular crescut.
- Osteoclastele sunt stimulate, rezultând resorbția osoasă și osteoporoza generalizată.
- Mobilizarea calciului din oase are ca rezultat hipercalcemie, hipercalcemie și nefrocalcinoză.
- Proteinuria Bence-Jones, amiloidoza, hipercalcemia și hiperuricemia au ca rezultat leziuni renale și insuficiență renală.
- Sindromul de hipervâscozitate rezultă din creșterea vâscozității sângelui și este mai frecvent în subtipul IgA al mielomului multiplu.

Caracteristici clinice

- Incidența maximă este între 60 și 70 de ani, iar bărbații sunt mai afectați decât femeile.
- Unii pacienți sunt asimptomatici, iar mielomul este depistat accidental în faza preclinică.
- Unii pacienți dezvoltă mase extramedulare de plasmocite maligne cunoscute sub numele de plasmocitoame. Acestea pot fi prezente în momentul diagnosticării mielomului multiplu sau se pot dezvolta mai târziu în timpul cursului acestuia. Țesutul moale parascheletic este cel mai frecvent loc (80%) al plasmocitomului. Alte zone includ intestinul, pielea, căile respiratorii, ficatul, rinichii, SNC și sânul. La un pacient cu mielom multiplu, prezența plasmacitoamelor indică un prognostic prost. Radioterapia paliativă este indicată pentru controlul simptomelor legate de plasmocitoame. Lenalidomida (și nu talidomida) și bortezomibul au un anumit rol în gestionarea plasmacitoamelor.
- Pacienții cu mielom multiplu pot dezvolta amiloidoză primară, plasmocitoame, boală cu lanț greu sau leucemie cu celule plasmactice.

• Bone marrow involvement	Anemie, leucopenie și trombocitopenie
• Bone involvement	Umflături osoase localizate peste vertebre, craniu, stern, coaste și clavicule, dureri osoase datorate fracturilor patologice și mielopatie compresivă datorată colapsului și compresiei vertebrale
• Renal involvement	Nefrocalcinoza, amiloidoză și insuficiența renală progresivă
• Immune system involvement	
• Hyperviscosity syndrome	
	Susceptibilitate crescută la infecții, în special ale sistemului respirator și ale tractului urinar
• Clotting problems	Vedere încețoșată cu congestie venoasă retiniană, edem papilar, cefalee, vertij, nistagmus, hipotensiune posturală și insuficiență cardiacă congestivă Purpură, epistaxis, sângerare gastrointestinală
• Neurological manifestations	
	Neuropatie periferică amiloidă, sindrom de tunel carpian, mielopatie compresivă și radiculopatie

Diagnostic

- Diagnosticul mielomului multiplu necesită detectarea a cel puțin două dintre următoarele:
 - Imunoglobulină monoclonală sau lanțuri ușoare în sânge (>3 g/dL) sau urină.
 - Infiltrarea măduvei osoase cu plasmocite maligne ($> 10\%$).
 - Dovezi de afectare a organelor sau țesuturilor legate de mielom (> 1) - **CRAB B** :
 - Ser de calciu (ionizat) $>5,5$ mEq/L.
 - Insuficiență renală (creatinină >2 mg/dL).
 - Anemie (hemoglobina < 10 g/dL).
 - Afectarea osoasă – leziuni osoase osteolitice și/sau osteopenie.
- Mielom multiplu cu lanț ușor:
 - La fel ca MM, cu excepția faptului că nu există dovezi ale expresiei lanțului greu de Ig la imunofixare.
 - Aproximativ 20% dintre pacienții cu mielom produc doar lanțuri ușoare în ser și urină
- Aproximativ 2% nu produc nici lanțuri ușoare, nici paraproteine și sunt numiți non-secretori. În astfel de cazuri, sunt necesare $> 30\%$ plasmocite monoclonale din măduva osoasă pentru a stabili un diagnostic de mielom.

Mielom multiplu mocnit sau asimptomatic

- Caracterizat prin componenta M > 3 g/dL și/sau plasmocite clonale din măduva osoasă $> 10\%$, fără afectare a organelor sau țesuturilor legate de mielom.
- Progresează spre mielom multiplu sau amiloidoză AL cu o rată de 10% pe an în primii 5 ani, iar după aceea într-o rată mai mică.
- Electroforeza proteinelor serice, hemograma completă, măsurarea valorilor calciului și creatininei și colectarea urinei de 24 de ore pentru electroforeză și imunofixare trebuie efectuate la diagnostic și în 2-3 luni de la recunoașterea inițială. Un studiu scheletic și măduva osoasă sunt obligatorii la momentul inițial. Dacă rezultatele la 2-3 luni sunt stabile, studiile trebuie repetate la fiecare 4-6 luni timp de 1 an și, dacă sunt stabile, evaluarea poate fi prelungită la fiecare 6-12 luni.

Investigații

- Hemograma arată de obicei anemie, leucopenie, trombocitopenie și VSH crescut (adesea > 100).
- Frotiul de sânge periferic poate arăta formarea de rouleaux.
- Proteinele Bence-Jones pot fi prezente în urină.
- Ureea, creatinina și electroliții sunt utilizați pentru evaluarea funcției renale.
- Nivelul de calciu seric este de obicei crescut.
- Nivelul seric de acid uric este crescut.
- Fosfataza alcalină serică este caracteristic normală, în absența complicațiilor.
- Nivelul total de proteine serice este crescut, albumina este scăzută și globulinele sunt semnificativ crescute.
- Estimarea imunoglobulinei serice relevă o reducere a imunoglobulinelor normale sub nivelurile normale.
- seric IgG - microglobulinei poate oferi o evaluare utilă a prognosticului. Niveluri mai mari indică un prognostic prost.
- Examenul radiologic relevă osteoporoză generalizată. Radiografiile oaselor plate precum craniul, corpurile vertebrale, coastele și pelvisul arată leziunile osteolitice caracteristice perforate. Colapsul vertebrelor multiple este o constatare radiologică comună.
- Studiile electroforetice pot demonstra că paraproteina de pe banda electroforetică este „banda M”. Imunoelectroforeza și imunofixarea pot determina tipul de imunoglobulină și pot confirma că componenta M este cu adevărat monoclonală.
- **RMN** și PET pot detecta implicarea osoasă atunci când studiul scheletului este normal.
- Scanarea osoasă nu este necesară deoarece este adesea negativă (poate prezenta o absorbție crescută dacă se dezvoltă o fractură a osului).
- Examenul măduvei osoase este important. Măduva osoasă normală conține 2-10% plasmocite. În mielom, numărul de celule plasmatică este crescut și sunt atipice în morfologie.
- Confirmarea clonalității celulelor plasmatică din măduva osoasă prin imunofenotipizare cu citometrie în flux sau imunochimie.

Înscenare

Stadierea Durie-Somon

Criterii de etapă

- | | |
|---------------|---|
| • Etapa I | Toate următoarele: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina > 10 g/dL • Calciu seric <12 mg/dL • Radiografii normale ale scheletului sau doar leziuni solitare • Componentă M scăzută: <ul style="list-style-type: none"> • IgG <5 g/dL • IgA <3 g/dL • Lanț ușor urinar <4 g/24 ore |
| • Etapa II | Nu se încadrează în stadiul I sau III |
| • Stadiul III | Una sau mai multe dintre următoarele: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina <8,5 g/dL • Calciu seric >12 mg/dL • Leziuni litice avansate la raze X • Componentă M ridicată: <ul style="list-style-type: none"> • IgG >7 g/dL • IgA >5 g/dL • Lanț ușor urinar >12 g/24 ore |

Subclasificare bazată pe nivelul creatininei serice

- Creatinină <2 mg/dL - Subclasa A
- Creatinină > 2 mg/dL - Subclasa B

Sistemul Internațional de Staging

- A înlocuit în mare măsură sistemul de stadionare Durie-Somon

Etapă	Definiție	Supraviețuirea medie
• Etapa I	Albumină > 3,5 g/dL și J32 - microglobulină < 3,5 mg/dL	60 de luni
• Etapa II	Albumină <3,5 g/dL și J3 ² -microglobulină <3,5 mg/dL sau J32-microglobulina 3,5-5,5 mg/dL	42 de luni
• Stadiul III	J32-microglobulină > 5,5 mg/dL (indiferent de nivelul de albumină)	27 de luni

Tratament

- Supraviețuirea mediană la pacienții cu mielom avansat este de 7-8 luni. Cu chimioterapie, aceasta poate fi prelungită până la 3 - 4 ani. Nu există nici un tratament disponibil până acum.
- Pacienților asimptomatici în stadiul I, în general, nu li se administrează chimioterapie.
- Prognosticul se bazează nu numai pe stadializare, ci și în mare măsură pe caracteristicile citogenetice.

Măsuri generale

- Tratamentul prompt al infecțiilor.
- Tratamentul anemiei.
- Consum mare de lichide de aproximativ 3 L/zi.
- La pacienții cu funcție renală compromisă, bicarbonatul de sodiu poate fi administrat pe cale orală pentru a face urina alcalină.
- Alopurinol trebuie administrat 300 mg pe zi pentru a reduce hiperuricemia.
- Ar trebui administrate analgezice pentru ameliorarea durerii.
- Asistența ortopedică expertă și kinetoterapie calificată pot îmbunătăți semnificativ calitatea vieții.
- Insuficiența renală trebuie tratată medical, cu dializă dacă este necesar.
- Hipercalemia poate fi tratată prin rehidratare și prednisolon oral. Mitranicina este foarte eficientă în controlul hipercalemiei, dar este foarte toxică. O variantă mai bună este administrarea de pamidronat (15-30 mg sub formă de perfuzie lentă).
- Sindromul de hipervâscozitate este gestionat prin plasmafereză.

Transplant de celule stem

- Tratamentul de elecție în mielomul multiplu la pacienții eligibili
- Terapia de inducție cu una dintre combinațiile prezentate în caseta de la „Regimuri de tratament” urmată de regimul de consolidare folosind doze mari de melfalan (200 mg/m²) intravenos și apoi transplantul de celule stem autologe este tratamentul standard la pacienții tineri (<65 ani) fără insuficiență renală.

Terapia cu medicamente

- În prezent, sunt disponibile 5 clase de agenți activi: agenți alchilanți (melfalan și ciclofosfa m i de), antracicline (adriamicină și doxorubicină lipozomală), corticosteroizi (dexametazonă și prednison), medicamente imunomodulatoare (talidomidă, lenalidomidă și pomalidomidă) și inhibitori ai proteazomib carborzomi.
- Utilizarea steroizilor (dexametazonă sau prednisolon) este esențială în tratamentul mielomului multiplu și este în general inclusă în toate schemele de tratament.
- Bortezomibul este esențial la pacienții cu caracteristici citogenetice cu risc ridicat.
- Medicamentele imunomodulatoare precum talidomida, lenalidomida și pomalidomida împreună cu prednisolonul sau dexametazona produc remisiune la aproximativ 60-70% dintre pacienți.
- Bortezomib, atunci când este combinat cu lenalidomidă și dexametazonă, poate produce remisiune în >90% cazuri. Efectele sale secundare includ trombocitopenie, neutropenie, diaree și neuropatie senzorială. Poate apărea reactivarea virusului varicelo-zoster.

Regimuri de tratament**Eligibil pentru transplant de celule stem:**

- Lenalidomidă/dexametazonă
- Bortezomib/dexametazonă
- Bortezomib/lenalidomidă/dexametazonă
- Bortezomib/ciclofosamidă/dexametazonă
- Bortezomib/doxorubicină/dexametazonă
- Bortezomib/Talidomidă/dexametazonă

Transplantul de celule stem nu este eligibil:

- Melfalan/bortezomib/dexametazonă
 - Melfalan/talidomidă/dexametazonă
 - Lenalidomidă/dexametazonă
 - Melfalan/prednisolon/lenalidomidă
-

Radioterapie

- Ideal pentru probleme locale precum dureri osoase severe, fracturi patologice și leziuni tumorale.

Diverse

- Bifosfonații (pamidronat, acid zoledronic, clodronat) reduc incidența fracturilor vertebrale și ameliorează durerea și trebuie luați în considerare în stadiul II și III al bolii. Bifosfonații inhibă recrutarea și maturarea osteoclastelor, împiedică dezvoltarea monocitelor în osteoclaste, induc apoptoza osteoclastelor și întrerup atașarea acestora la os. Cu toate acestea, ele nu au niciun efect asupra supraviețuirii generale, hipercalcemiei sau incidenței fracturilor non-vertebrale. O complicație importantă a bifosfonaților este osteonecroza maxilarului.
- Pacienții care au început tratament imunomodulator (talidomidă sau lenalidomidă) prezintă un risc crescut de tromboză venoasă. Prin urmare, ar trebui să primească aspirină sau heparină cu greutate moleculară mică.

Î. Care sunt cauzele componentei M la electroforeză?**Condiții care pot avea M-Component**

Tulburări ale celulelor plasmaticice

- Mielom multiplu
- Macroglobulinemie Waldenstrom
- Amiloidoza primara
- Boala lanțului greu
- MGUS

Alte neoplasme limfoide

- Leucemie limfatică cronică
- Limfoame

Non-lymphoid neoplasms

- Chronic myeloid leukaemia
- Breast carcinoma

Non-neoplastic conditions

- Cirrhosis of liver
- Sarcoidosis

Î. Care sunt cauzele insuficienței renale în mielomul multiplu?

- Insuficiența renală sinceră este observată la aproximativ 25% dintre pacienții cu mielom multiplu.
- O anumită formă de patologie renală poate fi observată la 50% dintre pacienții cu mielom.
- Diferiți factori care contribuie la insuficiența renală în mielomul multiplu sunt următorii:
 - Leziuni tubulare (nefropatie gipsată) din excreția lanțurilor ușoare (proteinurie Bence-Jones).
 - Hipercalcemie care duce la nefrocalcinoză și leziuni renale.
 - Depunerea glomerulară de amiloid (amiloidoză renală).
 - Hiperuricaemie care duce la nefropatie cu urati.

- Infecții urinare recurente.
- Infiltrarea rinichilor de către celulele de mielom.
- Sindromul de hipervâscozitate
- Utilizarea medicamentelor nefrotoxice (de exemplu, AINS pentru durerile osoase).
- Gammopatia monoclonală cu semnificație renală (**MGRS**) este definită de relația cauzală dintre o clonă de celule B mici și boala renală, de obicei prin depunerea imunoglobulinei monoclonale secretate sau a fragmentului acesteia. Este separat de cauzele insuficienței renale în mielomul multiplu menționate mai sus.

Î. Care sunt indicatorii de prognostic prost în mielomul multiplu?

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| • Hemoglobină scăzută (<8,5 g/dL) | • Insuficiență renală |
| • Calciu seric > 12 g/dL | • Trombocitopenie |
| • Microglobuline 13 | • Leziuni avansate ale osului litic |
| • Secretori de lanț ușor lambda | • Leucemie cu celule plasmactice |

Q. Discutați rolul examenului radiografic în diagnosticul mielomului multiplu.

- | | |
|----------------|---|
| • X-ray skull | Multiple leziuni osteolitice perforate și osteoporoză |
| • X-ray chest | Fracturi patologice ale coastelor, leziuni perforate ale coastelor, claviculei și scapulelor și osteoporoza |
| • X-ray spine | Colapsul vertebrelor multiple și osteoporoza |
| • X-ray pelvis | Leziuni osteolitice perforate multiple și osteoporoză Nefrocalcinoză |
| • X-ray KUB | |

Î. Ce este gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS)?

- Tulburarea clonală premalignă se caracterizează prin componenta M la electroforeză, dar <3 g/dL, plasmocite <10% în măduva osoasă, lipsă de hipercalemie, insuficiență renală, anemie sau leziuni osteolitice, lipsă de amiloidoză cu lanț ușor sau semne de alte neoplasme cu celule B.
- Prezent la peste 3% din populația generală cu vârsta peste 50 de ani.
- Progresează spre mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenstrom, amiloidoză AL primară sau tulburare limfoproliferativă cu o rată de 1-1,5% pe an.
- Riscul de progresie la mielom multiplu și afecțiunile asociate depinde de mărimea componentei M (riscul de progresie cu o valoare a proteinei M de 1,5 g/dL aproape de două ori mai mare decât a unui pacient cu o valoare a proteinei M de 0,5 g/dL), tipul de componentă M (risc crescut IgM și IgA în comparație cu IgG) și un raport anormal (raportul de lumină liberă anormală) 0,26-1,65).
- Pacienții trebuie urmăriți cu electroforeză a proteinelor serice la 6 luni și, dacă sunt stabili, pot fi urmăriți la fiecare 1-2 ani, în funcție de riscul de progresie sau când apar simptome care sugerează o malignitate a celulelor plasmactice.
- Nu este indicat tratament.

Î. Cum faceți diferența între mielomul multiplu și gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS)?

MGUS mielom multiplu

- | | |
|----------------------------|---|
| • M-protein level in serum | Proteina M găsită în ser și/sau urină, cu excepția <3 g/dL, cu expresie la pacienții cu mielom nesecretor |
| | imunoglobulină intactă (de exemplu, IgG, IgM, IgA) |

	Mielom multiplu	MGUS
<ul style="list-style-type: none"> măduvă osoasă Implicarea organelor/țesutului 	<p>Cells plasmatic clonal > 10% sau Prezența plasmocitoamelor</p> <p>Cel puțin una dintre următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Calciu (ionizat) >5,5 mEq/L Insuficiență renală (creatinină > 2 mg/dL) Anemie (hemoglobina <10 g/dL) Afectarea osoasă – leziuni osoase osteolitice și/sau osteopenie 	<p>Plasmatic clonale <10% Nu există dovezi ale altor tulburări proliferative ale celulelor B Fără hipercalcemie, insuficiență renală, anemie, afectare osoasă</p>

Q. Descrieți plasmocitomul solitar al osului.

- Acumularea localizată de plasmocite monoclonale neoplazice într-un singur os la prezentare fără o dovadă a unei tulburări sistemice de proliferare a celulelor plasmatic.
- Reprezintă 3% din neoplasmele plasmocitelor.
- Afectează în primul rând scheletul axial, cel mai frecvent vertebrele toracice sau lombosacrale, provocând dureri osoase localizate sau simptome neurologice secundare compresiei măduvei spinării sau rădăcinii.
- Diagnosticul necesită o leziune osoasă solitară confirmată prin sondajul scheletului, infiltrarea celulelor plasmatic dovedită prin biopsie, biopsia normală a măduvei osoase (< 10% celule plasmatic) și lipsa disfuncției de organ asociate mielomului.
- Niveluri scăzute de proteine M serice sau urinare detectabile la 24% până la 60% dintre pacienți prin imunofixare.
- Aproape 70% dezvoltă în cele din urmă boală sistemică la o medie de 2 până la 4 ani, în ciuda tratamentului cu radiații.
- Tratamentul este radioterapie locală.
- Supraviețuirea medie globală este de 7 până la 12 ani.

Î. Ce este plasmacitomul extramedular solitar?

- Apare cel mai frecvent (85%) în regiunea capului și gâtului, urmată de tractul gastrointestinal.
- Mai mult de 75% dintre tumori nu produc proteina M serica detectabilă.
- Diagnosticul necesită biopsie tisulară care indică histologia plasmocitelor monoclonale, infiltrarea celulelor plasmatic în măduva osoasă <5% din toate celulele nucleate, absența leziunilor osoase osteolitice sau a altor implicări tisulare și lipsa disfuncției de organ asociate mielomului.
- Aproape 15% dintre pacienți dezvoltă ulterior mielom multiplu.
- Nivelurile scăzute ale proteinei M serice sau urinare pot fi detectabile în unele cazuri.
- Tratamentul necesită îndepărtarea locală. Cu toate acestea, deoarece majoritatea cazurilor apar în zona capului și gâtului, este posibil ca intervenția chirurgicală să nu fie o opțiune fezabilă. În astfel de cazuri, se recomandă radioterapia locală.
- Rata medie de supraviețuire la 10 ani este de aproximativ 70%, comparativ cu 40% în plasmacitomul solitar al osului.

Î. Ce este leucemia cu celule plasmatic?

- O boală agresivă asociată cu o sarcină tumorală mare și diseminare extramedulară.
- Definit ca un număr absolut de celule plasmatic > 2.000/dL sau celule plasmatic care cuprind mai mult de 20% din totalul leucocitelor din sângele periferic.
- Leucemia primară cu celule plasmatic se dezvoltă fără nicio dovadă anterioară de mielom multiplu, în timp ce leucemia secundară cu celule plasmatic apare ca stadiu terminal al mielomului multiplu.

Caracteristici clinice

- Simptome datorate anemiei, hipercalcemiei sau diatezei hemoragice din cauza trombocitopeniei.
- Organomegalie cu implicarea ficatului, splinei, ganglionilor limfatici
- Revărsat pleural
- Deficiențe neurologice
- Plasmocitoame extramedulare ale țesuturilor moi
- Sindromul de liză tumorală

Î. Oferiți o scurtă descriere a macroglobulinemiei Waldenstrom.

- Este o tulburare limfoproliferativă a celulelor B caracterizată printr-o infiltrație limfoplasmocitară în măduva osoasă sau țesutul limfatic și o proteină monoclonală a imunoglobulinei M (IgM) în ser.
- Clasificat ca limfom limfoplasmocitar în conformitate cu clasificarea OMS a limfomului non-Hodgkin.
- Apare la adulții în vârstă.

Caracteristici clinice

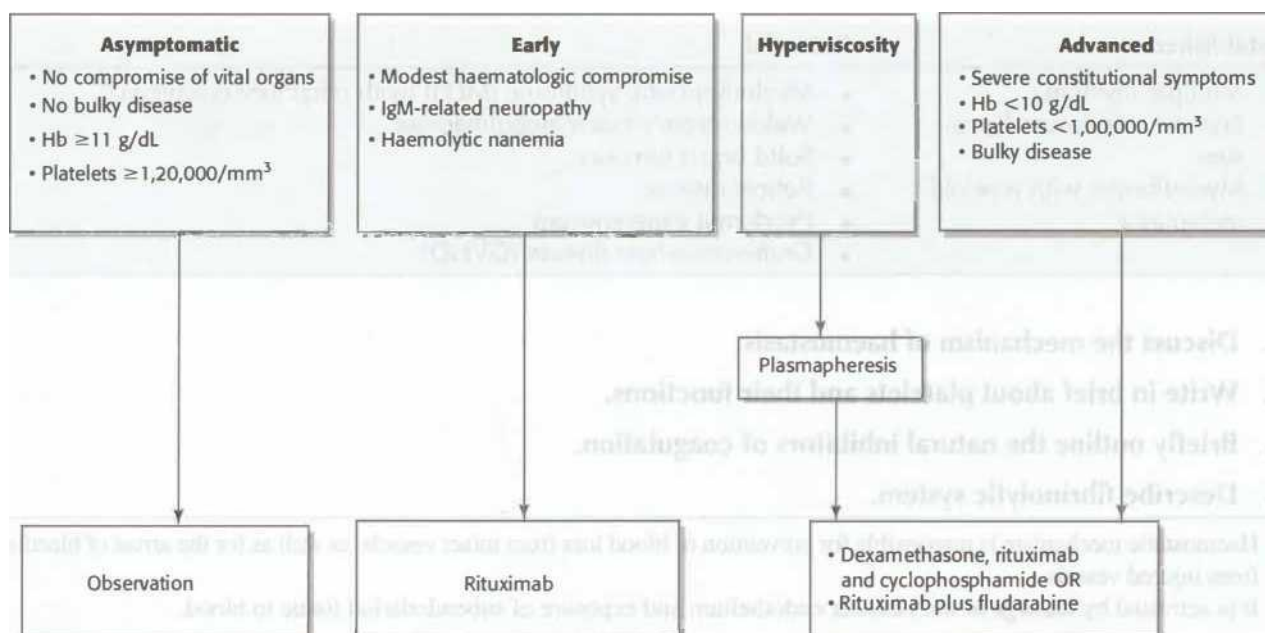
- Poate fi asimptomatică.
- Simptomele se dezvoltă din cauza infiltrației tumorale (citopenie, febră, transpirații nocturne, scădere în greutate, limfadenopatie, organomegalie) și/sau proteine monoclonale (hipervâscozitate, crioglobulinemie, aglutinină rece, neuropatie și amiloidoză).
- IgM circulant poate fi asociat cu crioglobulinemie de tip I sau cu anomalii de coagulare datorate acoperirii factorilor de coagulare cu IgM.
- Depunerea tisulară a IgM monoclonale este asociată cu amiloidoză sistemică, macroglobulinemie cutanată, simptome gastrointestinale (malabsorbție, diaree sau sângerare) și leziuni glomerulare.
- IgM monoclonal poate produce, de asemenea, anemie hemolitică (datorită tulburării de aglutinină rece), vasculită a vaselor mici și neuropatie periferică.
- Hipervâscozitatea apare datorită dimensiunii mari a moleculei de IgM. Cel mai frecvent se manifestă prin sângerare (epistaxis, sângerare gingivală), încheșurarea sau pierderea vederii, amețeli, cefalee, vertij, nistagmus, hipoacuzie, ataxie, parestezii, diplopie, somnolență și comă.
- Neuropatia periferică este prezentă la aproape 20% dintre pacienți. Aceasta este de obicei o neuropatie distală, simetrică, cronică, demielinizantă , uneori asociată cu anomalii de propriocepție și ataxie.
- Celulele tumorale se pot infiltra în organe și pot duce la hepatomegalie, splenomegalie și limfadenopatie în aproximativ 20% din cazuri.

Diagnostic

- Detectarea proteinelor monoclonale serice prin electroforeză a proteinelor serice; probele pot necesita încălzire la 37 ° C pentru a evita interferența aglutininelor reci. Imm unfixation este necesară pentru a caracteriza proteina monoclonală.
- Aspirat de măduvă osoasă și biopsie care arată mai mult de 10% celule limfoplasmocitare (pozitive pentru CD19, CD20, CD22 și CD79a23).

Tratament

- Supraviețuirea medie este de 5 ani.
- Boală incurabilă cu terapiile disponibile în prezent, inclusiv rituximab și fludarabină.
- Fludarabina poate predisune la mielodisplazie tardivă și la transformarea limfomului cu celule mari.



Î. Subliniați pe scurt efectele secundare, precauțiile și dozajul talidomidei.

- Introdus inițial pentru tratamentul greșurilor matinale la femelele însărcinate, dar a fost retras în anii 1960 din cauza raportărilor de teratogenitate asociate cu utilizarea sa, în special defecte ale membrelor sau focomelie. Caracteristica tipică este membrele defecte, scurtate, care rezultă în mâini și picioare flipper. În cazurile mai severe, poate apărea absența completă a membrelor. În plus, fătul poate dezvolta anomalii ale urechii externe, oase hipoplazice sau complet absente, paralizie facială, anomalii oculare și malformații ale tractului gastrointestinal și genito-urinar.
- Mai târziu, s-a descoperit că inhibă angiogeneza și posedă proprietăți imunomodulatoare și antiinflamatorii.

Efecte secundare

• Nervi periferici	Amorțeală, furnicături, senzație de arsură
• Sistemul nervos central	Tremor, confuzie, oboseală, depresie, somnolență, cefalee, bradicardie
• Gastrointestinal	Constipație, greață, gură uscată, apetit crescut
• hematologic	Tromboză venoasă profundă, neutropenie
• Piele	Erupție cutanată, mâncărime, palme roșii
• Endocrin	Hipotiroidismul
• Sarcina	Focomelia

Precauții

- Este important de reținut că chiar și o singură doză de talidomidă poate produce malformații congenitale. Prin urmare, contracepția eficientă trebuie utilizată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea terapiei cu talidomidă, în timpul tratamentului cu talidomidă și timp de 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu talidomidă.
- Odată ce tratamentul a început, testarea de sarcină trebuie să aibă loc săptămânal în primele 4 săptămâni de utilizare, apoi testul de sarcină trebuie repetat la 4 săptămâni la femeile cu cicluri menstruale regulate. Dacă ciclurile menstruale sunt neregulate, testarea de sarcină ar trebui să aibă loc la fiecare 2 săptămâni.

Doza

- Inițial 200 mg/zi, a crescut la 400–600 mg/zi cu o creștere de 100 mg/săptămână.

Utilizări

Stabilit	Potențial
• Mielom multiplu	• Sindrom mielodisplazic (MDS) (cu citopenii refractare)
• Eritem nodos leprosumă	• Macroglobulinemie Waldenstrom
• Mielofibroză cu mieloid metaplasie	• Tumori de organe solide
	• boala Behcet
	• Pioderma gangrenoasă
	• Boala grefă contra gazdă (GVHD)

Q. Discutați mecanismul hemostazei.

Î. Scrieți pe scurt despre trombocite și funcțiile lor.

Î. Subliniați pe scurt inhibitorii naturali ai coagulării.

Q. Descrieți sistemul fibrinolitic.

- Mecanismul hemostatic este responsabil pentru prevenirea pierderii de sânge din vasele intacte, precum și pentru oprirea sângerării din vasele lezate.
- Este activat prin deteriorarea endoteliului vascular și prin expunerea țesutului subendotelial la sânge.

Mecanismul hemostazei

- Trei componente majore ale mecanismului hemostatic normal - componenta vasculară, componenta trombocitară și componenta coagulare. Primele două componente se numesc hemostază primară, în timp ce ultima componentă se numește hemostază secundară.
- Un defect în oricare dintre aceste trei are ca rezultat o tendință anormală de a sângera - adică tulburare de sângerare. Defectul poate fi fie cantitativ (deficit), fie calitativ (funcțional).
- Trombii venosi, care se formează în condiții de debit scăzut, sunt alcătuiți predominant din fibrină și celule roșii.
- Tromboza arterială este de obicei inițiată de ruptura spontană sau mecanică a plăcii aterosclerotice, un proces care expune materialul trombogen din miezul bogat în lipide al plăcii la sânge. Acești trombi se formează în condiții de forfecare ridicată și sunt alcătuiți în principal din agregate plachetare ținute împreună de fire de fibrină.

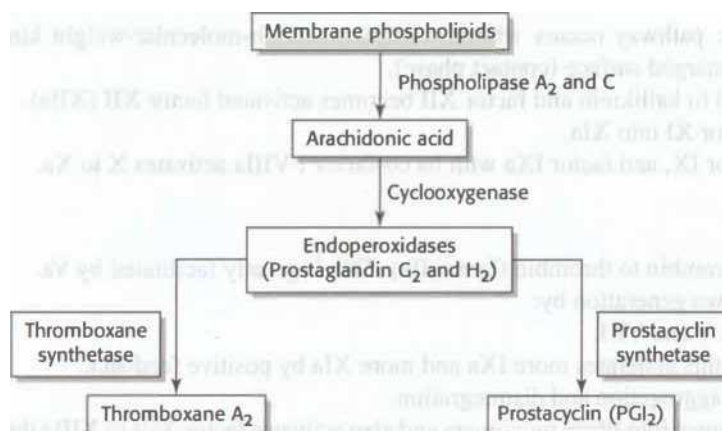
Componenta vasculară

- Aceasta implică un spasm reflex al vasului lezat (vasoconstricție) care servește la minimizarea pierderii de sânge.

Componenta trombocitară

- Trombocitele sunt derivate din megacariocitele măduvei. Sunt anucleate și au formă discoidă. Durata normală de viață este de aproximativ 10 zile. Numărul normal de trombocite variază între 150.000 și 450.000/ μ L. Aproximativ 70% dintre trombocite sunt în circulație, în timp ce 30% sunt în splină.
- Citoplasma trombocitelor conține trei tipuri majore de granule de depozitare:
 - a-granule care conțin o varietate de proteine precum fibrinogenul și factorul von Willebrand.
 - Granule dense care conțin serotonină, ADP (care ajută la agregarea trombocitelor) și calciu.
 - Granule lizozomale care conțin hidrolaze acide.
- Componenta trombocitară necesită trei evenimente critice - aderența trombocitară, eliberarea conținutului de granule și agregarea trombocitelor.
- În urma constrângerii vaselor, trombocitele aderă la peretele vasului prin doi receptori de collagen prezenți pe trombocite - glicoproteina Ib (GpIb) și glicoproteina VI (GpVI). Acest lucru este facilitat de:
 - Factorul VIII-von Willebrand eliberat din celulele endoteliale deteriorate care formează o legătură între proteinele glico plachetare și collagenul expus.
 - Țesut subendotelial de collagen expus.
 - Eliberarea de ADP și tromboxan A_2 .
- Activarea trombocitelor urmează aderenței și are ca rezultat descărcarea conținutului de granule. Legarea collagenului, epinefrinei și trombinei de trombocite activează, de asemenea, fosfolipaza A_2 și fosfolipaza C pe membrana trombocitelor, care catalizează eliberarea acidului arahidonic din două fosfolipide membranare (fosfatidilinozitol și fosfatidilcolină). Enzima ciclooxygenaza transformă apoi acidul arahidonic în endoperoxizi. Acestea sunt transformate în tromboxan A_2 de tromboxan sintetaza și prostaciclina de prostaciclina sintetaza. Tromboxanul A_2 este un stimulent puternic al activării și agregării trombocitelor, în timp ce prostaciclina inhibă activarea.

Calea acidului arahidonic



- Agregarea trombocitelor (adeziunea trombocitelor activate între ele) este facilitată de legături care formează fibrinogen între trombocitele adiacente prin glicoproteina IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).
- Adeziunea trombocitară și agregarea trombocitelor servesc la formarea unui dop de trombocite care etanșează breșa vasculară și oprește hemoragia.

Funcțiile trombocitelor

- Trombocitele mențin integritatea vasculară.
- Trombocitele pot opri spontan sângerarea prin formarea dopului trombocitar.
- Trombocitele participă la sistemul de coagulare intrinsec.
- Trombocitele promovează repararea și vindecarea prin eliberarea factorilor de creștere.

Componenta de coagulare (hemostază secundară)

- În timpul hemostazei secundare, dopul plachetar este stabilizat prin depunerea unei rețele de fibrină formată prin activarea cascadei de coagulare.

Componentele cascadei de coagulare

Cascada de coagulare

- Cascada de coagulare poate fi considerată convenabil în trei „căi”: calea intrinsecă (calea de activare a contactului), calea extrinsecă (calea factorului tisular) și calea comună.
- Calea intrinsecă și calea extrinsecă sunt căi alternative la producerea factorului Xa (X activat), calea extrinsecă fiind calea principală.
- Calea comună este procesul inițiat de factorul Xa care duce la producerea de fibrină.
- Calea intrinsecă este evaluată *in vitro* prin timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT).
- Calea extrinsecă este evaluată prin timpul de protrombină (PT).

Factor	Sinonim	factor	Sinonim
• I	Fibrinogen	• IX	factor Crăciun
• II	Protrombina	• X	factor Stuart-Prower
• V	Proaccelerin	• XI	Antecedent de tromboplastină plasmatică
• VII	Proconvertin	• XII	factor Hageman
• VIII	Factorul antihemofil	• XIII	Factorul stabilizator al fibrinei

Calea extrinsecă

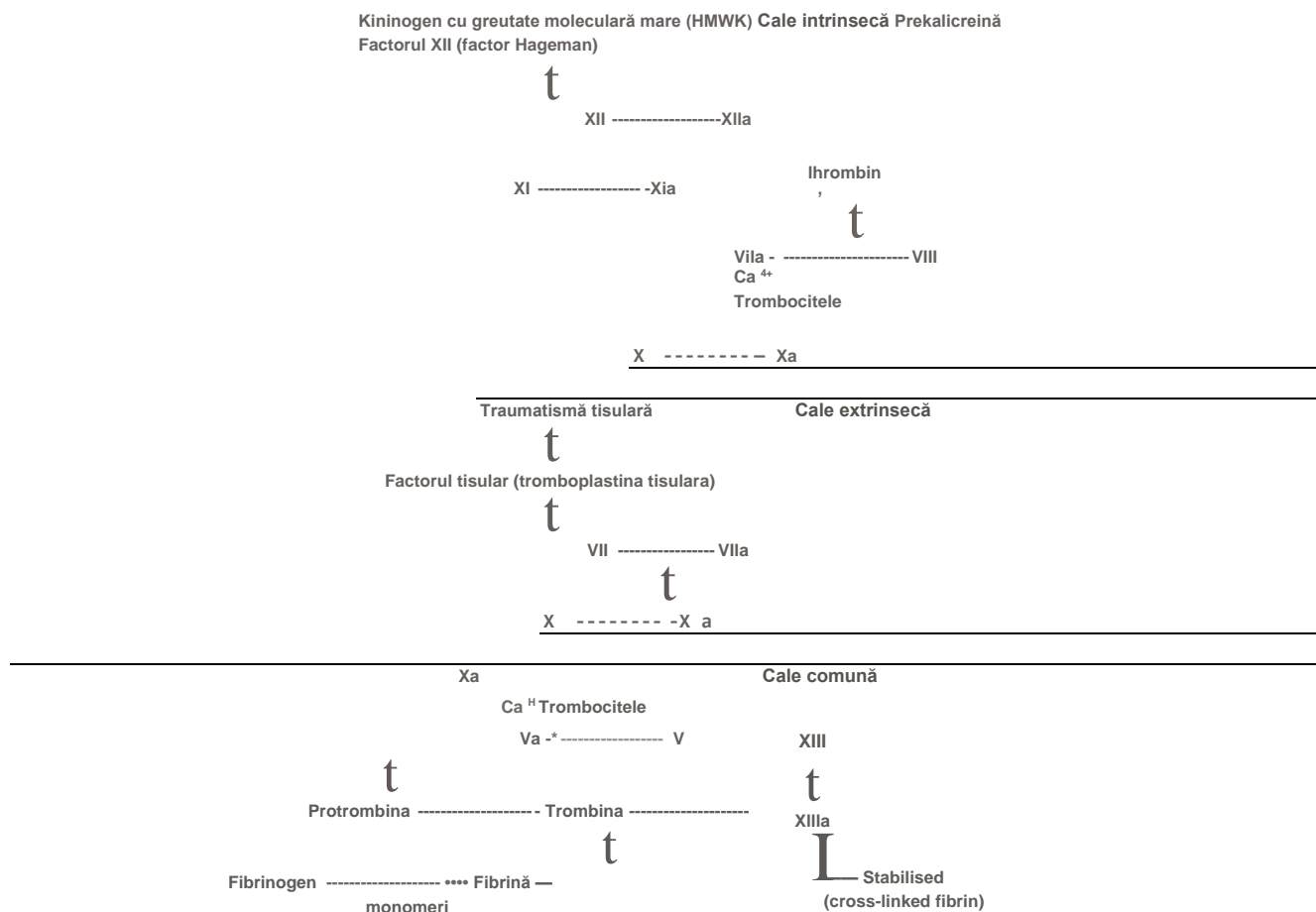
- „Factor tisular” (un complex proteină-fosfolipide prezent în mod normal pe celulele vasculare și pe monocitele activate) transformă factorul VII în factor VII activat (Vila) în prezența calciului.
- Complexul de factor VII tisular activat activează factorii IX și X.

Calea intrinsecă

- Inițierea căii intrinseci are loc atunci când prekalicreina, kininogenul cu greutate moleculară mare și factorul XII sunt expuse la o suprafață încărcată negativ (fază de contact).
- Prekalicreina este transformată în kaliceină, iar factorul **XII** devine factorul XII activat (**XIIa**).
- Factorul XIIa transformă factorul XI în XIa.
- Factorul XIa activează factorul IX, iar factorul IXa cu co-factorul său FVIIIa activează X la Xa.

Calea comună

- Factorul Xa transformă protrombina în trombină (factorul IIa). Acest lucru este foarte facilitat de Va.
- Trombina își îmbunătățește propria generație prin:
 - Activarea factorilor V și VIII.
 - Activând factorul XI, acest lucru generează mai mult IXa și mai mult XIa prin feedback pozitiv.
 - Încurajarea agregării și dezintegrării trombocitelor.
- Factorul IIa transformă fibrinogenul în monomeri de fibrină și, de asemenea, activează factorul XIII la XIIIa care leagă fibrina cu polimerii de fibrină.



Inhibitori ai coagulării

- Inhibitorii naturali ai coagulării oferă un mecanism de limitare a coagulării în vecinătatea leziunilor tisulare.

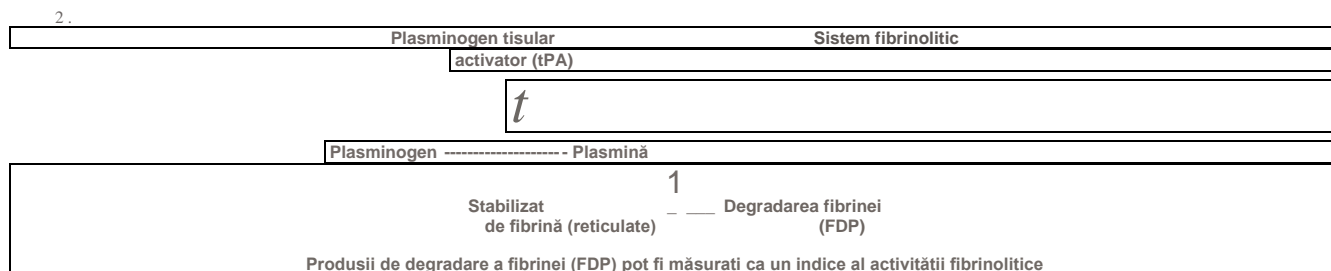
- Alfa₂-macroglobulina
- Proteina C și proteina S

- Antitrombina, un inhibitor circulant de serin protează (serpină) inactivează trombina, IXa, Xa și Xia. Acțiunea sa este potențată de sulfatul de heparină eliberat din endoteliu. De asemenea, heparina își mărește acțiunea.
- Proteina C, activată de complexul trombină-trombomodulină, inactivează Va și VIIIa în prezența cofactorului activat Proteina S. Activitatea afectată a proteinei C apare în factorul V Leiden, produce trombofilie.
- Celulele endoteliale produc, de asemenea, prostaciclina și oxid nitric care inhibă agregarea trombocitelor.

Sistemul fibrinolitic

- Funcția fiziologică a sistemului fibrinolitic este de a digera depozitele de fibrină (trombi). Defectul din peretele vasului devine apoi acoperit cu celule endoteliale.
- Activatorul de plasminogen tisular este eliberat din celulele endoteliale în urma leziunii și ca răspuns la trombină.
- El scindează plasma din plasminogenul legat de fibrină din cheag.
- Kalikreina activează, de asemenea, plasma din plasminogen.
- Plasma degradează fibrina în D-dimeri și produși de degradare a fibrinei (FDP). De asemenea, degradează Va, Villa și GPIb.
- Fibrinoliza este controlată prin eliberarea inhibitorului 1 al activatorului de plasminogen (PAI-1) din trombocite. PAI-1 este inhibată de proteina C activată. Alți inhibitori ai fibrinolizei includ o antiplasmină α_2 și o macroglobulină

*Antitrombină • Heparină co-factor II



Q. Discutaţi despre evaluarea unui pacient cu tulburare de sângerare.

- Tulburările de sângerare se datorează uneia dintre următoarele anomalii:
 - Defecte de coagulare.
 - Tulburări ale trombocitelor.
 - Anomalii ale peretelui vaselor.
- Evaluarea tulburărilor de sângerare include un istoric detaliat, examen fizic şi teste de screening iniţiale. Pe baza rezultatelor acestora, unele investigaţii suplimentare complexe pot fi necesare în unele cazuri.

History

Coagulation defects	Platelet disorders	Vessel wall abnormalities
<ul style="list-style-type: none"> Bleeding into viscera, muscles and joints; petechiae uncommon Bleeding starts several hours after surgery or trauma Local pressure ineffective 	<ul style="list-style-type: none"> Bleeding into skin (purpura, petechiae), mucous membrane, GI system and central nervous system; epistaxis; prolonged bleeding from superficial cuts petechiae common Bleeding immediately after surgery or trauma Local pressure effective History of drug intake, especially non-steroidal anti-inflammatory drugs like aspirin 	<ul style="list-style-type: none"> Recurrent bleeding at a single site Bleeding occurs immediately after trauma Local pressure effective

Congenital defects

- Lifelong history
- Family history

Acquired defects

- Short duration
- Evidence of liver disease, renal failure, disseminated intravascular coagulation (DIC)

Examenul fizic

- Examenul fizic ar trebui să includă o căutare diligentă pentru următoarele:
 - Purpură, vânătăi şi echimoze.
 - Telangiectazie în telangiectazii hemoragice ereditare.
 - Cicatrici peste coate şi genunchi în deficienţa factorului XIII.
 - Examinarea articulaţiilor, în special a genunchilor, gleznelor şi coatelor pentru hemartroză.
 - Semne ale bolii celulelor hepatice.
 - Hepatosplenomegalie şi limfadenopatie.
 - Semne neurologice.

Teste de screening

Test de screening	Componentele evaluate
<ul style="list-style-type: none"> Frotiu periferic Numărul de trombocite (N: 150 până la 350 X 10³ /mm³) Timp de sângerare (N: <9 minute) Timp de protrombină (N: 12-14 secunde) Timp parțial de tromboplastină activat (N: 33-45 secunde) Timp de trombină (N: 12-16 secunde) Retragerea cheagului (N: 15 0-45 0 mg/dL) Produce de degradare a fibrinei (FDP) 	<ul style="list-style-type: none"> Trombocite, leucocite, globule roșii Trombocitele Funcția trombocitelor, factorul von Willebrand Calea extrinsecă, factorii V, VII, X; factorul I, II Calea intrinsecă, factorii V, VIII, IX, X, XI, XII; factorul I, II Calea comună, factorii I, II Trombocitele Fibrinogen Liza fibrinei

Timp de sângerare

- Prelungit în tulburările trombocitelor.
- Metoda Ivy:
 - Legăți o manșetă de tensiune în jurul brațului și umflați-o la 40 mmHg pentru a bloca întoarcerea venoasă.
 - Curățați pielea antebrațului și faceți două semne de înțepătură folosind o lancetă.
 - Înmuiiați sângele care curge la fiecare 15 secunde cu o hârtie de filtru până când sângerarea se oprește.
 - Timp normal de sângerare <9 minute.

Timpul de protrombină

- Normal este în 3 secunde de la valoarea de control (12-14 secunde).
- Prelungit în deficit de fibrinogen (factor I) factor II, V, VII și X, boli hepatice, DIC, deficit de vitamina K, terapie orală cu warfarină și în prezența sindromului antifosfolipidic.

Timp parțial de tromboplastină activat

- PTT normal este de 33-45 secunde.
- Deficiența prelungită a factorilor I, II, V, VIII, IX, X, XI și XII, inclusiv hemofilia A și B, boala von Willebrand, DIC, terapia cu heparină și prezența anticoagulantului lupus și a inhibitorilor factorilor dobândiți.

Q. Definiți trombocitopenia. Enumerați cauzele comune, manifestările clinice, investigațiile și managementul trombocitopeniei.**Q. Descrieți testul garou (testul de rezistență capilară al lui Hess; testul Hess).****Î. Enumerați condițiile comune care inhibă funcția trombocitară sau tulburările calitative ale trombocitelor.****Definiție**

- Trombocitopenia este definită ca un număr de trombocite sub 100,000/mm³.

Cauze**Scăderea producției**

- Aplazia/hipoplazia medulară - de exemplu idiopatică, droguri, alcool
- Fibroza medulară - de exemplu mielofibroză
- Infiltrarea măduvei - de exemplu leucemie, mielom, carcinom
- Vitamina B₁₂ și deficit de folat

Distrugere crescută

- Trombocitopenie non-imunologică - de exemplu vasculită, DIC, purpură trombotică trombocitopenică (TTP), sindrom hemolitic uremic (SHU), sindrom HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocite scăzute), proteză vasculară
- Trombocitopenie imunologică - de exemplu, purpură trombocitopenică idiopatică (ITP), infecții virale și bacteriene (inclusiv HIV, infecție cu hepatită C; *Helicobacter pylori*; tranzitorie în infecții cu dengue, citomegalovirus, virus Epstein-Barr), medicamente (heparină, penicilină, chinidină, chinină, chininidină, heparină, chininidină), trombocitopenie (HIT), post-transfuzie
- Hipersplenism - hipertensiune portală, limfoame, tulburări mieloproliferative
- Diluțional - transfuzie masivă de sânge

Manifestări clinice generale

- Sângerări în piele - purpură, peteșii, echimoze.
- Sângerări în mucoasele – epistaxis, bule hemoragice în mucoasa bucală, sângerare genitourină, sângerare - gastrointestinală.
- Hemoragia fundamentală și sângerarea intracraniană apar în trombocitopenia severă.
- Testul garou (testul de rezistență capilară al Hess; testul Hess) poate fi pozitiv. Manșeta tensiometrului aplicată în jurul brațului este umflată la o presiune la jumătatea distanței dintre tensiunile arteriale sistolice și diastolice. Manșeta este dezumflată după 5 minute. Numărați numărul de peteșii într-o zonă de 3 cm diametru, la 1 cm sub fosa cubitală. Un număr care depășește 20 este interpretat ca test Hess pozitiv. Testul Hess pozitiv indică o fragilitate capilară crescută rezultată din trombocitopenie.

• 150,000 450,000/mm ³	—	Normal
• Less than 100,000/mm ³	—	Trombocitopenie
• Less than 50,000/mm ³	—	Sângerări post-traumatice
• Less than 20,000/mm ³	—	Sângerări spontane, sângerări uterine și intracraniene

Investigatii

- Frotiu de sânge periferic:

• Aglomerarea trombocitelor	Pseudotrombocitopenie
• Trombocitele gigantice	Trombocitopenie ereditară
• Macrocitoza	Vitamina B ₁₂ sau deficit de folat
• Schistocite	Sindrom hemolitic-uremic/purpură trombocitopenică trombotică; coagulare intravasculară diseminată
• Blast, eritrocite nucleate	Tulburare primară probabilă a măduvei osoase
• Limfocitoză, neutrofilie, granule toxice în neutrofile	Infecție probabilă
• Trombocitopenie izolată	Purpură trombocitopenică imună, trombocitopenie indusă de medicamente, infecții (HIV, hepatită C, <i>Helicobacter pylori</i>), indusă de heparină

Numărul de trombocite este scăzut. Manifestările clinice se corelează aproximativ cu numărul de trombocite. Timpul de sângerare (BT) este prelungit și are o legătură strânsă cu numărul de trombocite.

- Măduva osoasă cu un număr normal sau crescut de megacariocite indică creșterea distrugerii trombocitelor, hipersplenism sau producție inefficientă de trombocite.
- Măduva osoasă cu un număr scăzut de megacariocite indică o producție redusă de trombocite.
- Investigații pentru a căuta cauza trombocitopeniei.

management

- Managementul este în esență tratamentul cauzei subiacente (vezi cauze).
- Sângerările severe, situațiile care pun viața în pericol, cum ar fi hemoragiile fundului și hemoragiile intracraniene amenințătoare, pot fi tratate temporar cu transfuzii de trombocite.

Defecte calitative ale trombocitelor

- Funcția trombocitelor este afectată, dar numărul rămâne normal.
- Cel mai frecvent din cauza medicamentelor, dintre care unele pot produce, de asemenea, trombocitopenie.

Medicamente care inhibă funcția trombocitelor sau provoacă trombocitopenie

- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) - aspirină, indometacin
- Antibiotice - peniciline, cefalosporine, sulfonamide
- Heparină, dextran, 13-blocante, chinidină, acid valproic, cimetidină.

Uremie

Tulburări congenitale

- Tulburări ale glicoproteinelor membranare (trombastenia Glanzmann - deficiență sau defect în GPIIb-IIIa, sindrom Bernard-Soulier - deficiență sau defect în GPIb)
- Tulburări ale secreției plachetare de ADP/prostaglandine (tulburări de stocare)

Q. Discuțați patogeneza, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul purperei trombocitopenice imune (idiopatice) (ITP).

Definiție

- Purpura trombocitopenică imună (idiopatică) este trombocitopenia (trombocite $<1.00.000/\text{mm}^3$) datorată unei tulburări autoimune care apare din cauza prezenței autoanticorpilor direcționați împotriva glicoproteinelor membranare plachetare în principal GPIIb/IIIa și GPIb/IX.
- Deoarece este posibil ca fiecare pacient să nu aibă purpură, termenul ITP este redefinit ca trombocitopenie imună.

Patogeneza

- Aproximativ 85-95% din cazurile de ITP rezultă din prezența unui anticorp antiplachetar de tip IgG. Aceste trombocite legate de anticorpi sunt îndepărtate și distruse prematur de macrofagele din splină.
- Acești anticorpi sunt produși de celulele B. Celulele T helper (CD4+) sunt de asemenea importante în producerea de anticorpi.
- Producția afectată de trombocite este, de asemenea, importantă în multe cazuri. La adulți, până la 40% din cazurile de ITP pot avea un turnover trombocitar redus, reflectând efectul inhibitor al autoanticorpilor plachetari asupra megacariopoiezei, precum și datorită leziunii megacariocitare mediate de celulele T citotoxice.

Caracteristici clinice

- Există două forme de ITP, o formă acută care este mai frecventă la copii și o formă cronică care este mai frecventă la adulți.
- ITP cronică - persistența trombocitopeniei mai mult de 6 luni.
- Majoritatea cazurilor sunt primare. ITP secundar poate apărea în LES și infecții cronice precum HIV și hepatita C.

ITP acut	ITP cronică
<ul style="list-style-type: none"> • Cel mai frecvent la copii (2-6 ani) • Afectează ambele sexe în mod egal • Urmează frecvent o infecție virală antecedentă a căilor respiratorii superioare • De obicei o boală autolimitată • Debut brusc al hemoragiei la nivelul pielii și mucoaselor - de exemplu purpură, peteșii, echimoze, epistaxis, sângerare din cavitatea bucală, tractul gastrointestinal și genito-urinar • Hemoragia intracraniană apare rar 	<ul style="list-style-type: none"> • Cel mai frecvent la adulți (20-40 ani) • Femelele au afectat mai mult decât bărbații (raport M:F, 1:4) • De obicei, nu există antecedente de infecție virală • De obicei o boală cronică caracterizată prin remisiuni și recăderi • Debut insidios al hemoragiei la nivelul pielii și mucoaselor – de exemplu purpură, peteșii, echimoze, epistaxis și menoragie. Purpurele sunt mai frecvente în părțile distale ale membrilor • Hemoragia intracraniană apare foarte rar

- În mod caracteristic, pacientul nu prezintă alte semne fizice decât cele datorate sângerării și anemiei (apare din cauza orragiei și epistaxisului bărbaților). Splenomegalia este în mod caracteristic absentă la majoritatea pacienților (vârful splinei poate fi palpabil în 10% din cazuri).
- Poate fi asociat cu hemoliză (sindromul Evan).
- Mai mult de două treimi dintre pacienții cu ITP acută se recuperează în decurs de 6 luni. Mai mult de o treime din pacienții rămași se recuperează în următoarele câteva luni sau ani.

Diagnostic

- Trombocitopenie. Repetați numărarea trombocitelor folosind citrat de sodiu ca anticoagulant pentru a exclude pseudotrombocitopenia cauzată de agregarea trombocitară și aglomerarea în prezența anticoagulantului EDTA.
- Testul garoului pozitiv (testul Hess).
- BT prelungit.
- Examenul măduvei osoase arată în mod caracteristic un număr normal sau crescut și dimensiunea megacariocitelor. Măduva osoasă nu este necesară în ITP acută cu prezentare tipică dacă managementul implică observarea sau utilizarea imunoglobulinei intravenoase sau globulinei anti-RhD.
- Anticorpii antiplachetari pot fi prezentați în sânge. Cu toate acestea, un test negativ nu exclude ITP.
- În ITP cronică, excludeți alte cauze precum HIV, infecția cu virusul hepatitei C și tulburările limfoproliferative.

Tratament

- În cazurile acute și ușoare, nu va fi necesară nicio terapie specifică.
- Intervenția este rezervată celor care au hemoragie evidentă și număr de trombocite sub $20.000/\text{mm}^3$ sau celor care au sângerare de organe sau care pun viața în pericol, indiferent de numărul de trombocite circulant.
- Sângerarea activă trebuie tratată cu concentrate de trombocite.
- Principalele măsuri terapeutice sunt corticosteroizii și splenectomia.
- Terapia imunosupresoare, imunoglobulină intravenoasă, globulină anti-RhD și agoniștii receptorilor de trombopoietină sunt indicate în cazuri selectate.

Corticosteroizi

- Indicații ale corticosteroizilor:
 - Pentru a induce remisiunea.
 - Postoperator, în cazurile de splenectomie eșuată.
 - Femele însărcinate după luna a 5-a de sarcină.
 - Pentru a menține remisiunea în purpura trombocitopenică imunitară cronică.
- Doza de corticosteroizi:
 - Doza inițială este de 1-2 mg/kg de prednisolon/zi.
 - Doza inițială se continuă timp de cel puțin 2 săptămâni sau, dacă este necesar, 3-4 săptămâni, apoi se reduce încet și se oprește.

Splenectomie

- Indicații ale splenectomiei:
 - Cazuri cronice, în special la adulții care nu au răspuns la corticosteroizi.
 - Doze inacceptabil de mari de corticosteroizi în menținerea remisiunii.
 - Măsuri de urgență la copii și adulți, atunci când există sângerare severă sau amenințătoare de hemoragie cerebrală (în ciuda terapiei adecvate cu corticosteroizi).
 - În primele 4-5 luni de sarcină, dacă steroizii nu au reușit să inducă remisiune completă.
- Mecanismul de acțiune al splenectomiei:
 - Splenectomia îndepărtează locul principal de distrugere a trombocitelor.
 - Splenectomia reduce concentrația de anticorpi antiplachetari circulanți.

Terapie imunosupresoare

- Agenții utilizați sunt vincristina, vinblastina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina și micofenolatul de mofetil.
- Indicații ale terapiei imunosupresoare:
 - Cazuri refractare (adică cei care nu au răspuns la corticosteroizi și splenectomie).
 - Cei la care terapia cu corticosteroizi și splenectomia sunt contraindicate.

Imunoglobulina intravenoasă

- Se crede că blocarea tranzitorie a receptorilor Fc de pe macrofagele din sistemul reticuloendotelial, în special al splinei, joacă un rol major în răspunsurile plachetare imediate, și adesea dramatice, observate după imunoglobulina intravenoasă.
- Doza: 1-2 g/kg.
- Indicații ale imunoglobulinei intravenoase:
 - Situații acute înainte de operație și naștere, precum și la pacienții cu sângerare intracraniană.
 - Cei la care terapia cu corticosteroizi și splenectomia sunt contraindicate.
 - Oferă doar efect temporar.
 - Adesea folosit înainte de splenectomie ca măsură temporară.
- Efectele adverse includ greață, vărsături, febră și dureri de cap. Reacțiile adverse mai puțin frecvente includ neutropenia și anemia hemolitică.

Globulina anti-RhD

- Eficient la pacienții cu ITP.
- Trebuie administrat numai dacă pacientul este Rh pozitiv.
- Util la pacienții care nu răspund la steroizi și pot fi încercați înainte de splenectomie. Efectul este de obicei temporar și aproape 50-75% dintre pacienți recidivează pe o perioadă variabilă.
- Mecanismul propus este acoperirea globulelor roșii Rh(+) cu anticorpi anti-RhD, care sunt apoi distruși de preferință de către celulele reticulo-endoteliale cu o relativă economisire a trombocitelor acoperite cu anticorpi.
- Doza este de 75 pg/kg intravenos.
- Efectele secundare includ greață, vărsături, febră, frisoane și hemoliză intravasculară.

Agoniști ai receptorilor de trombopoietină (TPO).

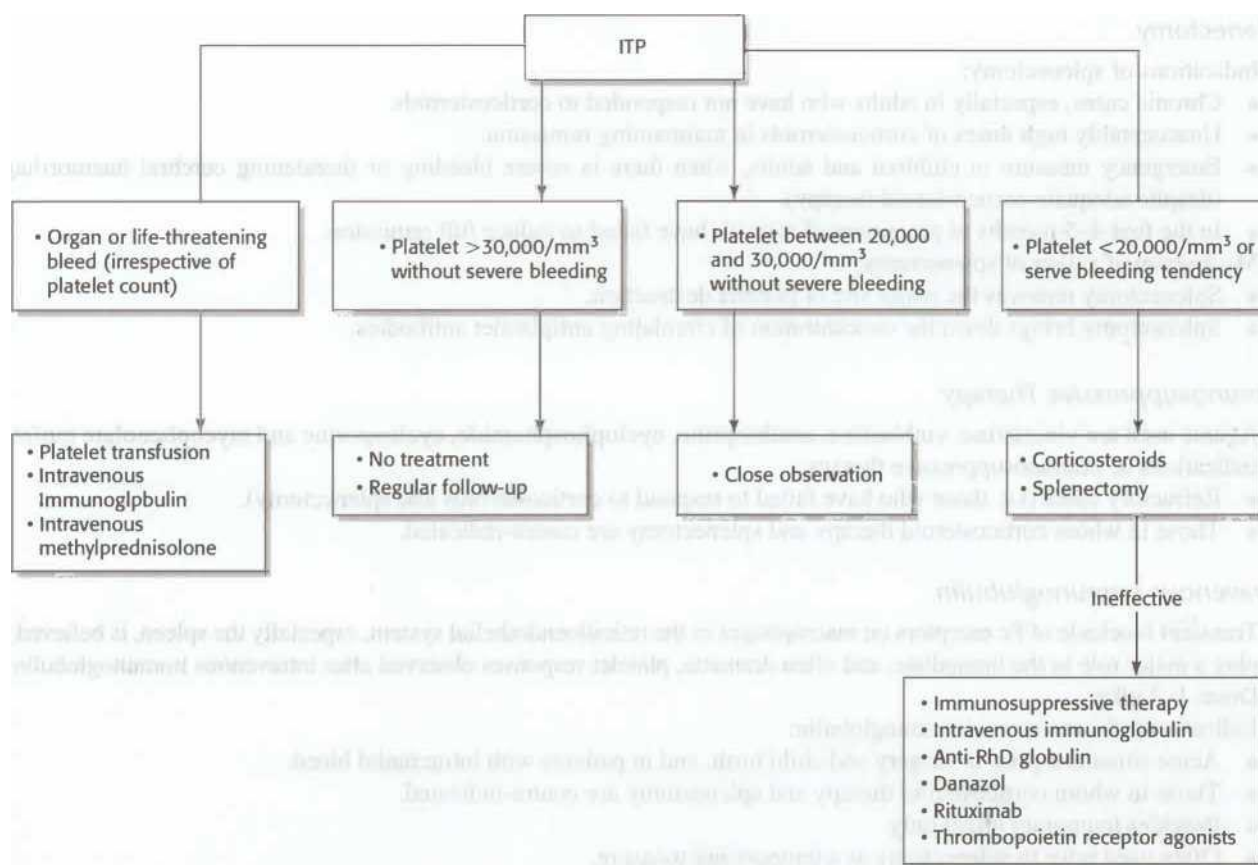
- Două TPO-RA pentru pacienții cu ITP refractare: eltrombopag și romiplostim.
- Eltrombopag se administrează pe cale orală. Efectele adverse importante includ tromboza venoasă profundă și embolia și creșterea ușoară a enzimelor hepatice.
- Romiplostim se administrează o dată pe săptămână subcutanat.

Alții

- Danazolul, un androgen cu activitate de virilizare scăzută a fost încercat în purpura trombocitopenică idiopatică.
- Rituximab.

Tratament de urgență

- Necesari în caz de sângerare care pune viața în pericol.
- Administrare intravenoasă de metilprednisolon (30 mg/kg, doză maximă 1 g) timp de 20 până la 30 de minute plus transfuzie de trombocite, urmată de imunoglobulină intravenoasă (1 g/kg). Metilprednisolonul se repetă zilnic timp de încă 1 - 2 zile.



Q. Discuțați purpura trombotică trombocitopenică.

- Microangiopatia trombotică (TMA) este termenul pentru bolile în care microtrombi diseminați alcătuiți din trombocite aglutinate occlud arteriolele și capilarele. Include purpura trombotică trombocitopenică și sindromul uremic hemolitic. Alte afecțiuni includ coagularea intravasculară diseminată, malignitatea diseminată, hipertensiunea malignă și vasculita microvasculară care complică tulburările autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic sau anumite infecții, cum ar fi febra spotată din Munții Stâncoși.
- Purpura trombocitopenie trombotică (TTP) este o anemie hemolitică microangiopatică severă caracterizată prin agregare sistemică a trombocitelor, ischemie de organ, trombocitopenie profundă (cu megacariocite medulare crescute) și fragmentare a eritrocitelor.

Etiologie

- TTP este cauzată de o deficiență de ADAMTS-13, o metaloprotează care scindează multimerii ultra-mari factor von Willebrand (vWF) în multimeri mai mici, mai puțin adezivi. Multimerii vWF ultra-mari cauzează agregarea extensivă a trombocitelor și epuizarea fondului circulant de trombocite.
- Deficiența este adesea legată de prezența anticorpilor împotriva acestei proteaze; rareori, se poate datora mutației genei ADAMTS-13 (autosomal recesiv).
- Câteva alte cauze pot produce, de asemenea, deficit de ADAMTS-13 și pot produce TTP.

- Medicamente (mitomicina C, ciclosporină, tacrolimus, chinidină, dipiridamol, ticlopidină, clopidogrel, gemcitabină, bevacizumab)
- Transplant de celule stem
- infecție cu HIV
- Iradierea totală a corpului

- Sarcina
- Boli autoimune
- Malignitate
- Deficit de enzime idiopatice

Caracteristici clinice

- Pentada clasică a ITP este anemia hemolitică microangiopatică cu schistocitoză (cel puțin 3 celule la 100), trombocitopenie severă, deficite neurologice fluctuante secundare ischemiei sistemului nervos central, febră și anomalii renale incluzând hematurie și/sau proteinurie.
- Cu toate acestea, doar o minoritate dintre pacienți au febră; nici afectarea renală nu este necesară pentru diagnostic.
- Caracteristicile neurologice includ dureri de cap, vertij, confuzie, convulsii și deficite focale.

Diagnostic

- Prezența trombocitopeniei, a schistocitelor și a LDH seric crescută (disproporționat cu gradul de hemoliză) sunt suficiente pentru a sugera diagnosticul de TTP. LDH crescută apare și datorită eliberării din țesuturile ischemice.
- PT normale, aPTT, fibrinogen și D-dimer sunt normale. Producții de degradare a fibrinei pot fi normale sau ușor crescute.
- Eritrocite, celule roșii și proteinurie la examenul de urină.
- Test Coombs negativ.
- Activitate redusă a ADAMTS-13 sub 5-10% din normal.

Tratament

- Tratamentul de elecție este schimbul plasmatic zilnic (eliminarea a 40 ml/kg greutate corporală de plasmă și înlocuirea acesteia cu volum egal de plasmă proaspătă congelată). Continuat timp de cel puțin 2 zile după remisiune (definită ca stabilizarea simptomelor clinice și normalizarea numărului de trombocite și a nivelurilor LDH împreună cu creșterea hemoglobinei). Schimbul de plasmă elimină ADAMTS-13, precum și multimerii vWF ultra-mari.
 - Schimbul de plasmă trebuie inițiat cât mai curând posibil, de preferință în 4-8 ore, dacă un pacient prezintă o anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie în absența oricărei alte cauze clinice identificabile.
- Corticosteroizii adăugați în general la schimbul de plasmă pentru a suprima producția de anticorpi.
- Transfuziunea trombocitară de mică valoare și probabil contraindicată, cu excepția cazului în care apare o sângerare care pune viața în pericol.
- Splenectomia în cazuri rezistente. Îndepărtează celulele producătoare de anticorpi.
- Rituximab, un anticorp monoclonal împotriva CD20, suprimă celulele producătoare de anticorpi. Utilizat la pacienții refractari la schimbul de plasmă și corticosteroizi. Poate fi utilizat și împreună cu schimbul de plasmă dacă SNC sau inima sunt implicate semnificativ.

Q. Discuțați caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul sindromului hemolitico-uremic.

- Mai des, observat la copii.
- Sindrom hemolitic-uremic (SHU) tipic sau legat de diaree:
 - Precedată de enterocolita hemoragică cauzată de serotipurile producătoare de citotoxine ale *Escherichia coli* (de ex. 0157:H7) sau *Shigella dysenteriae* tip 1. Toxinele Shiga-1 și 2, produse de *E. coli enterohemoragice*, sunt cea mai frecventă cauză de H. diasociare. Recent, tulpina nouă de *E. coli producătoare de Shiga* (0104 : H4) a fost raportată din Europa.
 - Toxinele Shiga se leagă de receptorii membranari de glicolipid ceramidă (GB3) prezenți pe celulele endoteliale ale rinichilor și ale altor organe țintă. Aceasta perturbă sinteza proteinelor, provoacă moartea și deteriorarea celulelor endoteliale, induce cascade inflamatorii și procoagulante care promovează tromboza microvasculară.
 - De obicei, apare ca un singur episod, cu excepția persoanelor rare care au un tip familial, recurent al bolii.
- HUS atipic sau care nu este legat de diaree:
 - Mai sever decât tipul tipic și dificil de tratat.
 - Poate apărea cu diverse afecțiuni, cum ar fi infecții pneumococice, boli autoimune, HIV, transplant, iradiere și anumite medicamente (medicamente antiagregante plachetare, ticlopidină și clopidogrel, inhibitori de calcineurină, ciclosporină și tacrolimus; agenți chimioterapeutici, mitomicina C, citozină arabinozidă și cisplatină).

Caracteristici clinice

- Cel mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani.
- Apare în decurs de 2-12 zile după episodul inițial de enterocolită hemoragică.
- Prezentarea clasică este cu triada de anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală.
- Cea mai frecventă prezentare clinică este paloare acută și oligurie, după diaree sau dizenterie.
- Frecvente hematurie și hipertensiune arterială.

- Complicațiile supraîncărcării cu lichide pot duce la edem pulmonar și encefalopatie hipertensivă. În ciuda - trombocitopeniei, manifestările hemoragice sunt rare.
- Simptomele neurologice precum iritabilitatea, encefalopatia și convulsii pot apărea, dar sunt mai puțin frecvente.

Investigatii

- Anemia, schistocite pe frotiu periferic, crește LDH și trombocitopenie.
- Creșterea ureei și a creatininei din sânge.
- Examinarea urinei poate evidenția proteinurie și celule roșii din sânge.
- PT și aPTT normale.
- Cultura de scaun pentru *E. coli enterohemoragic*; analiza toxinei Shiga în scaune; Test PCR pentru a detecta genele toxinei Shiga în scaun.

Tratament

- Terapia SHU asociată diareei se limitează la îngrijirea de susținere a complicațiilor renale și hematologice.
- Antibiotice dacă se suspectează shigeloză.
- Experimental: Eculizumab, anticorp monoclonal la C5a, în special în SHU atipic. Un risc major este infecția fulminantă meningococică. Vaccinarea meningococică este obligatorie, iar pacienții trebuie să ia antibiotice profilactice cel puțin până la 2 săptămâni de la vaccinare.

Î. Care sunt cauzele comune ale trombocitozei?

- Trombocitoza indică un număr de trombocite $>450 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Cauze

<ul style="list-style-type: none"> • Anemia prin deficit de fier • Pierdere de sânge acută sau cronică • Postoperator • Malignitate (caracteristica paraneoplazică) • Infecții 	Postsplenectomie sau hiposplenism Tulburări mielodisplazice
<ul style="list-style-type: none"> • Rebound după corectarea vitaminei B₁₂ sau a acidului folic • deficit • Hemoliza 	• Policitemie vera
Inflamația țesuturilor <ul style="list-style-type: none"> • Boala vasculară de colagen (de exemplu, artrita reumatoidă) • Boala inflamatorie intestinală 	mieloproliferative <ul style="list-style-type: none"> • Anemia sideroblastică idiopatică • Neoplasme • Mielofibroza idiopatică • Trombocitoză esențială • Leucemie mieloidă cronică

Q. Discuțați etiologia, clasificarea, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul hemofiliei A.

Î. Scrieți o scurtă notă despre hemofilia A dobândită.

Etiologie

- Hemofilia A este o tulburare genetică de coagulare legată de X, care afectează bărbații. Rezultă dintr-o reducere a factorului VIII (factor antihemofil).
- Factorul antihemofil (factor VIII) este sintetizat în primul rând de ficat. Factorul VIII plasmatic are un timp de înjumătățire de 12 ore. În plasmă, este transportat legat de factorul von Willebrand (vWF).
- Incidența hemofiliei A este 1 la 10.000 de bărbați.
- Hemofilia A dobândită apare din cauza prezenței inhibitorilor (anticorpilor) împotriva factorului VIII și nu are legătură cu prezența hemofiliei A congenitale. Este mai frecventă la pacienții vârstnici. În aproximativ 50% din cazuri, nu este prezentă nicio boală de bază,

în timp ce în altele, hameofilia A dobândită este asociată cu tulburări autoimune, malignități, sarcină, diferite medicamente (de exemplu, penicilină, sulfonamide, fenitoină) și boli dermatologice. Prezentarea este cu debut acut de sângerare severă și care pune viața în pericol. Sângerările spontane subcutanate, musculare profunde și retroperitoneale reprezintă majoritatea evenimentelor, dar apar și sângerări gastrointestinale, pulmonare și intracraniene. Sângerările musculare și hemartrozele legate de traumatisme sunt mai puțin frecvente.

Genetica

- Hemofilia A este o tulburare recesivă legată de X.
- Fiicele unui pacient hemofil vor fi toate purtătoare, dar toți fiii lui vor fi normali. O femeie purtătoare are o șansă de 50% de a produce un bărbat sau o femeie purtătoare hemofil.
- Femeile pot fi hemofile dacă:
 - Este născută dintr-un tată afectat și dintr-o mamă purtătoare (risc de 25%).
 - Are sindromul Turner (45 XO).
 - Are inactivarea cromozomului X normal din cauza lionizării (rar).
- Gradul de deficit de factor VIII și severitatea sângerării tind să fie similare la toți membrii afectați ai aceleiași familii.

Clasificare

- Nivelul normal al factorului VIII în sânge este de 0,50-1,50 IU/mL. Hemofilia A poate fi clasificată pe baza activității factorului VIII din sânge.

-
- Severă mai puțin de 1 % din activitatea normală
 - Moderat 1-5% din activitatea normală
 - Ușoară mai mult de 5% din activitatea normală
-

Caracteristici clinice

- Hemofilia A se caracterizează prin sângerare excesivă. Practic, niciun țesut nu este scutit de acest lucru. Sângerarea spontană apare de obicei după vârsta de 6 luni, dar în cazurile severe, poate apărea și în prima lună.
- Când sângerarea urmează traumei, este în mod caracteristic „întârziată”.
- Tendința la sângerare poate varia de la ușoară la severă.

Sângerări în articulații (hemartroze)

- Sângerări recurente în articulațiile mari, în special în genunchi, coate, glezne, încheieturi și șolduri.
- Sângerare de obicei spontană sau în urma unei traumatisme minore.
- În stadiul acut, articulația afectată este umflată, fierbinte, sensibilă și mișcările sever restricționate. Toate acestea dispar treptat pe o perioadă de câteva zile.
- Hemartrozele repetate duc în cele din urmă la deformarea, paralizarea și atrofia dezafectată a mușchilor din jurul articulației.

Sângerare în mușchi

- Hematoamele musculare sunt frecvente în mușchii gambei și psoas.
- Hematoamele psoas pot comprima nervul femural, ducând la tulburări senzoriale peste coapsă și slăbiciune a cvadricepsului. Adesea pacientul rămâne cu o slăbiciune reziduală la picior.
- Hematoamele de vițel pot duce la contracția și scurtarea tendonului lui Ahile.

Alte manifestări hemoragice

- Sângerare de la răni.
- Sângerări din alveole după extracția dentară.
- Vânătași ușoare.
- Sângerări retroperitoneale, mezenterice și intraabdominale.
- Sângerare în mușchii limbii.
- Hemoragie intracraniană (hematom subdural și hemoragie intracerebrală).
- Hematurie și colica ureterală din cauza trecerii cheagurilor de sânge.

Investigatii

- BT, PT și numărul de trombocite sunt normale.
- Timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) este de obicei prelungit.
- Testul specific al factorului VIII poate confirma diagnosticul.

Diagnosticul prenatal

- Eșantionarea vilozităților corionale (CVS) la 8-9 săptămâni de gestație, sexul fătului și utilizarea sondelor informative cu factor VIII.
- Sexarea fătului la 16 săptămâni de gestație prin amniocenteză și, dacă este bărbat, o prelevare de sânge fetal la aproximativ 19-20 săptămâni.
- Prima tehnică este de preferat decât a doua.

management

- Imunizările de rutină, cum ar fi difteria-tetanos-pertussis sau rujeola-oreion-rubeola trebuie administrate subcutanat folosind un ac subțire.
- Având în vedere riscul expunerii la produse derivate din sânge, pacienții trebuie vaccinați împotriva hepatitei B prin vaccinare subcutanată.

Tratament local

Răni și sângerări ale membranei mucoase

- Presiunea locală poate fi aplicată digital, cu bandaje de presiune sau suturi.
- Hemostatice topice precum adrenalina și trombina.
- Imobilizarea rănilor prin bandaje, atele etc.

Hematoame și hemartroză

- În stadiul acut, trebuie utilizată ridicarea părții afectate și imobilizarea prin atele și bandaje. Durerea este ameliorată cu analgezice precum acetaminofenul sau codeina. Medicamentele precum aspirina care afectează funcția trombocitelor sunt contraindicate.
- Odată ce stadiul acut a trecut, pacientul trebuie mobilizat și trebuie să primească fizioterapie.

Terapia de înlocuire

- Terapia de substituție are ca scop corectarea rapidă a deficienței factorului VIII.
- Agenții utilizați în prezent pentru terapia de substituție sunt crioprecipitatul și concentratul de factor **VIII** administrat intravenos.
- Indicații ale terapiei de substituție:
 - Tratamentul precoce al episoadelor de sângerare spontană.
 - Sângerare severă sau prelungită a rănilor și a țesuturilor stabilite.
 - Controlul sângerării în timpul și după intervenții chirurgicale și traume.
- Perfuzia profilactică (o dată la 2-3 zile) este recomandată în prezent la toți pacienții cu hemofilie severă pentru a preveni artropatia. Profilaxia este superioară terapiei la cerere în întârzierea sau prevenirea dezvoltării artropatiei hemofile.
- O unitate de factor VIII este acea cantitate prezentă în 1 ml de plasmă normală. Un individ cu un volum plasmatic de 3000 ml ar avea 3000 de unități de factor de coagulare în circulație. Fiecare unitate de crioprecipitat conține aproximativ 100 de unități de factor VIII.
- Calculul dozei: Pentru factorul VIII, 1 unitate/kg va crește nivelul din sânge cu 2%. În sângerările majore, scopul este de a crește nivelul factorului **VIII** la cel puțin 50% (presupunând că nivelul inițial este 0). Aceasta se menține timp de 3-5 zile. Volumul de distribuție pentru factorul VIII este de aproximativ 0,5 (adică jumătate din volumul plasmatic). Doza calculată se administrează de două ori pe zi. Doza se calculează astfel:

$$\text{Doza de factor VIII} = \text{Nivelul de factor dorit (\%)} \times \text{Greutate (kg)} \times 0,5$$

- Complicațiile terapiei de substituție:
 - Transmiterea infecțiilor (de exemplu virusul hepatitei B, virusul delta, virusul hepatitei C, infecția **HIV**).
 - Dezvoltarea anticorpilor anti-factor VIII.

desmopresină

- Determină eliberarea vWF stocată și a factorului V III din celulele endoteliale în plasmă.
- Desmopresina (DDAVP; l-desamino-8-D-arginina vasopresină) poate crește temporar activitățile factorului V III de 3-5 ori. Se administrează intravenos la o doză de 0,3 mcg/kg timp de 15 minute. Calea intranasală poate fi utilizată pentru sângerare orală și înainte de procedurile dentare. Pacienții trebuie sfătuiți să limiteze aportul de apă pentru a reduce șansele de hiponatremie.
- Indicațiile sunt hemoragiile minore și intervenții chirurgicale minore.

Acidul amino-caproic Epsilon (EACA) și acidul tranexamic

- Aceștia sunt agenți antifibrinolitici care își exercită efectul prin inhibarea activității proteolitice a plasminei și, prin urmare, inhibarea fibrinolizei.
- Atunci când sunt utilizați concomitent cu terapia de substituție, acești agenți pot reduce cerințele de factor VIII.
- Indicat pentru controlul sângerărilor bucale și nazale și al menstruației.
- Folosit frecvent pentru extracții dentare. Regimul este EACA administrat oral în doză de 5 g de patru ori pe zi timp de 7 zile, începând din ziua extracției. Pentru acidul tranexamic, doza este de 10 mg/kg intravenos (sau 15-25 mg/kg oral) 6-8 ore.
- Contraindicat în prezența hematuriei din cauza riscului crescut de tromboză intrarenală sau ureterală și în prezența DIC sau a bolii tromboembolice.

Tratamentul pacienților cu inhibitori împotriva factorilor

- Utilizarea agenților de ocolire, cum ar fi factorul Vila recombinant sau concentrate de complex de protrombină activată.
- Eradicarea inhibitorului prin inducerea toleranței imune:
 - Pacienții primesc doze repetitive de factor VIII (sau factor IX în hemofilia B), de obicei o dată pe zi, cu sau fără imunosupresoare asociate (terapie de toleranță imună).
 - De obicei, există o creștere inițială a titrurilor de anticorpi ca urmare a răspunsului anamnestic.
 - Ulterior, însă, se observă o reducere treptată a titrului până când, în final, inhibitorul devine nedetectabil.
 - După o toleranță imună de succes, pacienții continuă cu perfuzii regulate cu factor.
- Utilizarea agenților imunosupresori (de exemplu, steroizi, ciclofosamidă, rituximab).

Î. Discutați pe scurt despre hemofilia B (boala de Crăciun) și despre managementul acesteia.

- Este o tulburare legată de X care duce la deficiența factorului IX.
- Caracteristicile clinice nu se pot distinge de hemofilia A. Pacienții cu boală severă prezintă hematomas musculare și hemartroze care progresează spre deformări invalidante articulare.
- Diagnosticul se stabilește prin analiza factorului IX.

management

- Managementul este similar cu cel al hemofiliei A.
- Desmopresina nu este eficientă.
- Terapie de substituție:
 - Plasma proaspătă congelată este utilizată pentru a trata sângerările ușoare până la moderate.
 - Concentratul de factor IX (concentrate de complex de protrombină) este utilizat pentru a trata sângerările moderate până la severe. Concentratele de factor IX disponibile în prezent sunt un amestec de factor II, VII, IX și X și proteine C și S. Prin urmare, terapia de substituție prezintă un risc suplimentar de tromboembolism.

Î. Discutați despre etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul bolii von Willebrand.

- Cea mai frecventă tulburare de sângerare moștenită.
- Boala von Willebrand (vWD) este caracterizată prin deficiența sau disfuncția factorului von Willebrand (vWF).
- Există trei tipuri majore de vWD: tipul 1 (deficiență cantitativă parțială), tipul 2 (defectul calitativ - tip 2A, 2B, 2M și 2N) și tipul 3 (absența completă a vWF).
- Tipul 2N și tipul 3 sunt moștenite ca autosomal recesiv. Tipurile 2A și 2M sunt de obicei autosomal dominante, deși câteva cazuri pot fi autosomal recesive. Tipul 1 este autosomal dominant.

von Willebrand Factor

- Este o proteină sintetizată de celulele endoteliale și megacariocite. Are două funcții principale:
 - factorul von Willebrand acționează ca o proteină purtătoare pentru factorul VIII. O deficiență de vWF determină, prin urmare, o reducere secundară a factorului VIII care duce la un defect de coagulare.
 - Factorul von Willebrand joacă un rol important în aderența trombocitelor prin formarea de punți între trombocite și țesutul subendotelial. Prin urmare, deficiența vWF are ca rezultat un defect al funcției trombocitelor.

Caracteristici clinice

- Prezentarea clinică poate fi foarte variabilă, variind de la o tulburare hemoragică severă la o afecțiune asimptomatică.
- Manifestările clinice frecvente sunt epistaxisul, vânătăile ușoare, menorigia, hemoragia post-partum și hemoragia după traumatisme, intervenții chirurgicale și extracție dentară.
- Manifestările clinice mai puțin frecvente sunt hematuria, sângerarea gastrointestinală și hemartroza.

Investigatii

- Prolungirea BT și aPTT, în special în vWD de tip 3.
- Testele inițiale utilizate în mod obișnuit pentru a detecta vWD sunt determinările nivelurilor plasmatice ale antigenului vWF (vWF:Ag), funcția vWF prin testul von Willebrand cu cofactor al ristocetinei (vWF:RCO) și testul factorului VIII.
 - vWF: Ag este un imunotest care măsoară concentrația proteinei vWF în plasmă.
 - Cea mai specifică metodă de diagnostic este testul cofactor Ristocetin care arată o reducere a activității biologice sub formă de interacțiune cu trombocitele. Antibioticul Ristocetin face ca vWF să se lege de trombocite prin GPIb, rezultând aglomerații de trombocite și eliminarea lor din circulație.
 - Testul de coagulare a factorului VIII este o măsură a funcției de cofactor a factorului FVIII în plasmă.
 - Amintiți-vă, vWF este, de asemenea, un reactant în fază acută, iar nivelurile plasmatice pot fi ridicate în condiții de stres, inflamație, exerciții fizice și sarcină.

management

- Sângerarea ușoară este gestionată cu desmopresină.
- Sângerarea severă poate fi controlată prin crioprecipitat intravenos.
- Se recomandă utilizarea concentratelor derivate din plasmă care conțin vWF și factor VIII în locul crioprecipitatului, deoarece primele sunt inactivate cu virus.
- Pentru procedurile chirurgicale orale, EACA se administrează oral într-o doză de 5 g de patru ori pe zi timp de 7 zile, începând din ziua procedurii.
- Menorigia este tratată cu supresie hormonală.

Q. Scrieți pe scurt despre factorul VII recombinant activat.

- Factorul VII recombinant activat (factor Vila) este aprobat pentru tratamentul pacienților cu deficit congenital de factor VII și hemofilie A sau B cu inhibitori:
 - prezentând episoade de hemoragie severă sau
 - în timpul managementului perioperator al sângerării.
- Mai multe alte condiții în care factorul VIIa poate fi de folos:
 - Traumă cu sângerare masivă.
 - Sângerări intracraniene.
- Complicațiile importante includ tromboza venoasă și arterială.

Q. Discutați cauzele, patogeneza, caracteristicile clinice, caracteristicile de laborator și managementul coagulării intravasculare diseminate (DIC; sindrom de defibrinare; coagulopatie de consum).

- Coagularea intravasculară diseminată (DIC) este o tulburare de sângerare acută sau cronică datorată activării intravasculare a coagulării și este cauzată de o varietate de afecțiuni.
- Coagularea intravasculară difuză are ca rezultat utilizarea (consumul) factorilor de coagulare V, VIII și fibrinogen și trombocite, care la rândul lor duce la sângerare. Manifestările clinice cardinale ale DIC sunt sângerarea și afectarea organelor.

Cauze

Acute

Infections:

- Septicaemia
- Gram-negative infections
- Meningococcal infections
- Malaria

Obstetric:

- Abortions
- Septicaemia
- Pre-eclampsia/eclampsia
- Retained dead foetus
- Amniotic fluid embolism
- Acute fatty liver of pregnancy

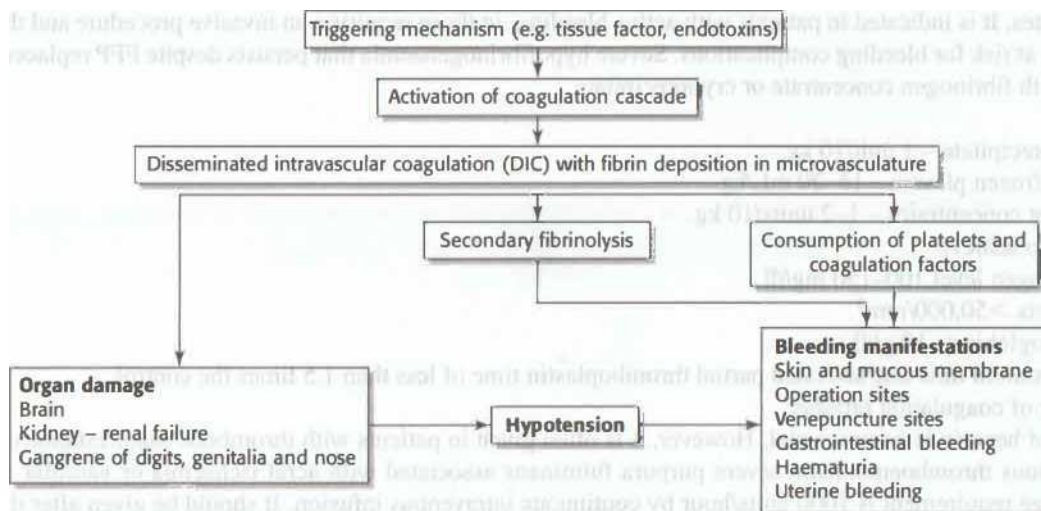
Others:

- Snake bite
- Major surgery or trauma
- Heat stroke
- Neoplasms especially chronic promyelocytic leukaemia
- Cancer chemotherapy
- Tumour lysis syndrome
- Shock
- Haemolytic transfusion reaction
- Acute transplant rejection
- Fat embolism
- Near drowning
- Aortic aneurysm
- Shock
- Acute pancreatitis
- Catastrophic antiphospholipid syndrome

Chronic

- Malignancies
- Abruptio placentae
- Giant haemangioma (Kasabach-Merritt syndrome)

Pathogenesis and Clinical Features



- Există un spectru de tromboză și hemoragie în toate cazurile de CID; fiecare sau ambele pot fi întâlnite. Cele mai multe cazuri se prezintă cu hemoragie.
- În CID indusă de sepsis, manifestările hemoragice sunt mai frecvente decât tromboza.
- Purpura fulminans - manifestare trombotică caracteristică a sepsisului.
- Sindromul Waterhouse-Friderichsen — o tromboză oculta a trombozei venei suprarenale care are ca rezultat o uragie a hemului suprarenal.
- În cancere, DIC cronică poate duce la hipercoagulabilitate. Tromboza venoasă migratoare este cunoscută sub denumirea de semn Trousseau.

- Sindromul de disfuncție multiorganică (**MODS**) este o consecință frecventă a DIC și se datorează, de obicei, sângerării la nivelul organelor sau modificărilor trombotice ale diferitelor organe (sistemul hepatic, cardiac, nervos central, renal și pulmonar).

DIC cronică

- O stare compensată care se dezvoltă atunci când sângele este expus continuu sau intermitent la cantități mici de tromboplastină tisulară.
- Pot exista puține indicii evidente clinice sau de laborator ale prezenței DIC.

Investigatii

- Viteză scăzută de sedimentare a eritrocitelor (VSH) din cauza fibrinogenului redus.
- Trombocitopenie.
- Prelungirea PT și a timpului de tromboplastină parțială activată (aPTT). Cu toate acestea, aceste teste pot fi normale în mai mult de 40% din cazuri; acest lucru se datorează prezenței factorilor de coagulare activați circulanți, cum ar fi trombina sau Xa, care pot accelera formarea trombinei.
- Nivel redus de fibrinogen plasmatic care se corelează cel mai strâns cu sângerarea. Cu toate acestea, fibrinogenul este un reactant de fază acută, iar pacienții cu afecțiuni care provoacă creșterea reactanților de fază acută (de exemplu, inflamație, sepsis) pot avea valori normale ale fibrinogenului în ser. În plus, în DIC cronică, fibrinogenul și trombocitele pot fi normale.
- Niveluri crescute de produse de degradare a fibrinei (FDP).
- Nivelurile de D-dimer (formate în timpul fibrinolizei ca urmare a degradării fibrinei reticulate de către plasmină) sunt crescute în aproape toate cazurile de DIC. Cu toate acestea, este important să ne amintim că multe afecțiuni, altele decât DIC, cum ar fi trauma, intervenția chirurgicală recentă sau tromboembolismul venos, sunt asociate cu FDP crescute, inclusiv D-dimer. De asemenea, deoarece FDP-urile sunt metabolizate de ficat și secretate de rinichi, insuficiența hepatică și renală poate influența nivelul acestora.
- Schistocite pe frotiu periferic.

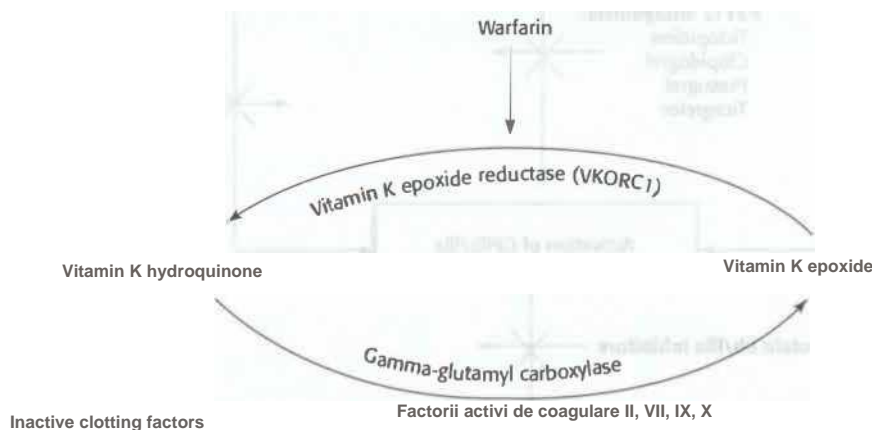
management

- Eliminarea cauzelor subiacente - de exemplu îndepărtarea unui făt mort, a placentei etc.
- Corectarea factorilor precipitanți precum acidoza, deshidratarea și hipoxia.
- Înlocuirea factorilor de coagulare și a trombocitelor cu sânge integral proaspăt, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat și concentrate de trombocite. Este indicat la pacienții cu sângerare activă, la cei care necesită o procedură invazivă și la cei care altfel prezintă risc de complicații hemoragice. Hipofibrinogenemia severă care persistă în ciuda înlocuirii FFP poate fi tratată cu concentrat de fibrinogen sau crioprecipitat.
- Doza:
 - Crioprecipitat - 1 unitate/10 kg.
 - Plasma proaspata congelata - 15-20 ml/kg.
 - Concentrate trombocite - 1-2 unitati/10 kg.
- Obiectivul este atingerea:
 - Nivelul de fibrinogen 100--150 mg/dL.
 - Trombocite $>50.000/\text{mm}^3$.
 - Hemoglobina 6-10 g/dL.
 - Timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțială activată de mai puțin de 1,5 ori față de control.
- Inhibarea procesului de coagulare:
 - Rolul heparinei este controversat. Cu toate acestea, este adesea administrat la pacienții cu manifestări trombotice (de exemplu, tromboembolism arterial sau venos, purpură fulminans severă asociată cu ischemie acrală sau infarct cutanat vascular). Necesarul mediu este de 1000 unități/oră prin perfuzie intravenoasă continuă. Ar trebui administrat după corectarea riscului de sângerare. Principalele indicații ale heparinei sunt:
 - Numărul de trombocite sau factorii de coagulare nu cresc după înlocuire, iar pacientul continuă să sângereze.
 - Făt mort reținut (înainte de inducerea travaliului).
 - Depunerea de fibrină rezultând în purpură fulminans sau tromboembolism venos.
 - În leucemia acută promielocitară, înaintea chimioterapiei de inducție (pentru a preveni DIC).
 - La pacienții critici, fără sângerare, cu DIC, se recomandă profilaxia tromboembolismului venos cu doze profilactice de heparină sau heparină cu greutate moleculară mică.

- Agenții antifibrinolitici (acid tranexamic și acid epsilon aminocaproic) sunt contraindicați deoarece pot determina precipitarea sporită a fibrinei în microcirculație și macrocirculație și pot duce la tromboză diseminată fatală.

Î. Faceți o scurtă descriere a vitaminei K.

- Vitamina **K** este o vitamină solubilă în grăsimi și există sub două forme:
 - Vitamina **K₁** (filochinona) este prezentă în uleiurile vegetale și legumele cu frunze verzi.
 - Vitamina **K₂** (menachinona) este sintetizată de bacteriile colonice.
- Vitamina **K₃** (menadiona) este o provitamină sintetică care poate fi transformată în menachinonă de către ficat. Este disponibil sub formă de injecție pentru uz terapeutic.
- Vitamina K este necesară pentru carboxilarea post-translațională a unor factori de coagulare sintetizați în ficat. Acest lucru este necesar pentru funcționarea acestor factori. Acești factori includ factorii II, VII, IX și X; proteina C și proteina S. Anticoagulantele de tip warfarină inhibă carboxilarea prin împiedicarea conversiei vitaminei K în forma sa activă de hidrochinonă.



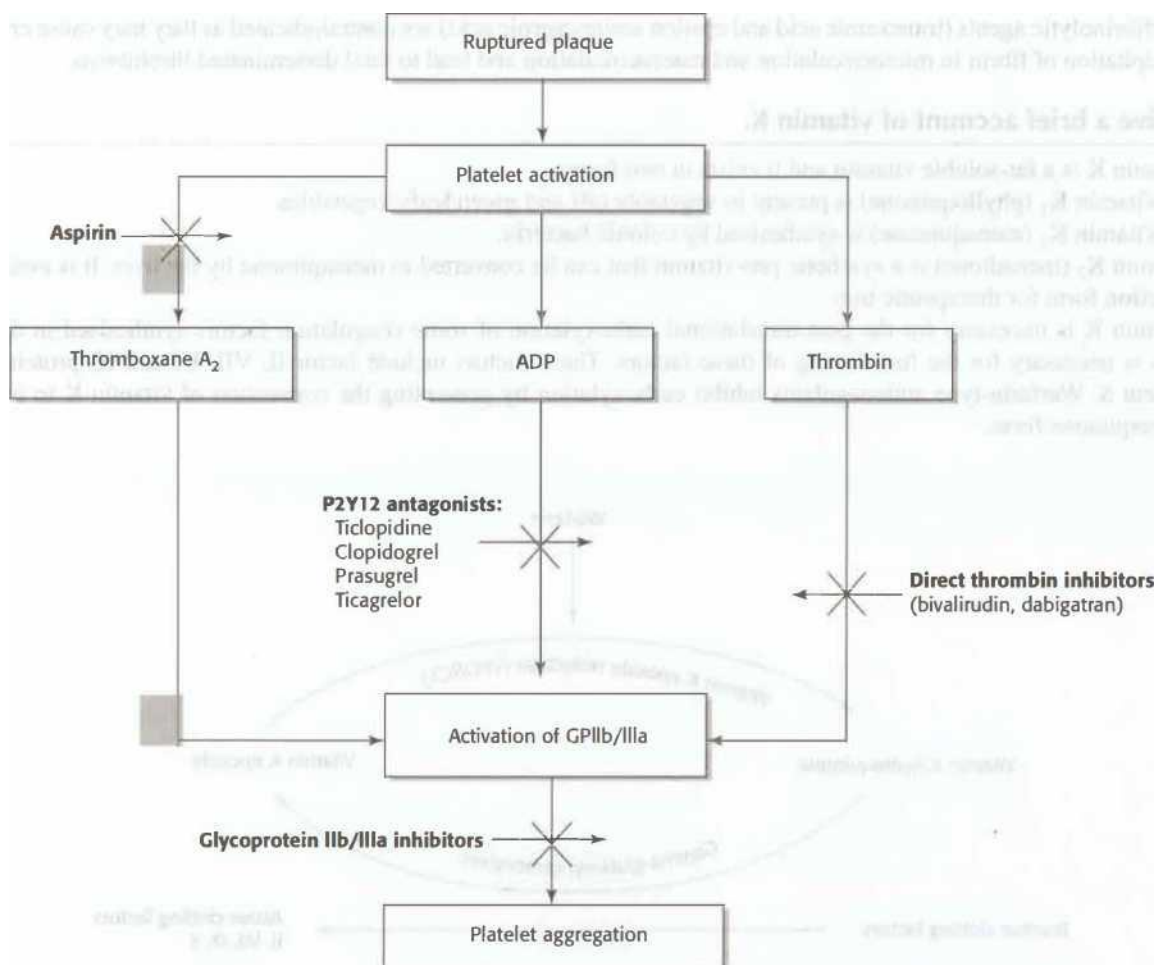
- Deficitul de vitamina K apare cu boli care interferează cu absorbția grăsimilor, terapia cu antibiotice pe termen lung și terapia cu warfarină.
- Deficiența se manifestă ca stadiu hemoragic.
- Deficiența este tratată cu injecții zilnice de 10 mg de vitamina K. Vitamina K poate să nu fie eficientă în prezența bolii celulelor hepatice.

Î. Dă o scurtă descriere a medicamentelor antiagregante plachetare.

- Previne și/sau inversează agregarea trombocitelor în tromboza arterială și inhibă formarea trombinei. Acestea sunt clasificate mai jos:

Clasificare

Inhibitor de ciclooxygenază <ul style="list-style-type: none"> • Aspirină 	Inhibitor al recaptării adenozei <ul style="list-style-type: none"> • Dipiridamol
Inhibitori ai receptorului de adenosin difosfat (ADP) (tienopiridine) <ul style="list-style-type: none"> • Ticlopidină • Clopidogrel • Prasugrel • Ticagrelor 	Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa <ul style="list-style-type: none"> • Abciximab • Eptifibat • Irofiban



Inhibitori de ciclooxygenază

- Aspirina inhibă ciclooxygenaza (atât COX-1, cât și COX-2), ceea ce duce la prevenirea sintezei tromboxanului A₂ și la afectarea secreției și agregării trombocitelor.
- Efectele aspirinei asupra funcției trombocitelor apar în decurs de o oră și durează pe toată durata de viață a trombocitelor (7 zile).
- Deși efectele antiplachetare sunt observate la o doză mică de 50 mg/zi, doză uzuală este de 75-325 mg/zi.
- Util în sindroamele coronariene acute, angina stabilă, atacul ischemic tranzitoriu, accidentul vascular cerebral după intervenția chirurgicală a arterei carotide, fibrilația atrială (pentru prevenirea trombozei) și claudicația intermitentă.
- Reacții adverse importante sunt sângerarea GI superioară și afectarea funcției renale.

Inhibitori ai recaptării adenozei

- Dipiridamolul inhibă recaptarea celulară a adenozei în trombocite, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor extracelulare de adenzină. Adenzina interacționează cu receptorii de adenzină pentru a determina creșterea AMPc prin intermediul adenilatciclazei ciclice. AMPc afectează agregarea trombocitelor și, de asemenea, provoacă relaxarea mușchilor netezi arteriali.
- Folosit în boala coronariană, ischemie cerebrală și în testele de stres cardiac nuclear (unde acționează ca vasodilatator coronarian).
- Doza este de 25-75 mg de trei până la patru ori pe zi.
- Efectele secundare includ reacții alergice, vărsături, amețeli și dureri de cap. Datorită proprietății vasodilatatoare, poate scădea tensiunea arterială.
- Rareori utilizat în prezent din cauza neplăcerilor legate de doză și a efectelor secundare.

Antagoniști ai receptorilor de adenzin difosfat (Tienopiridine) sau antagoniști P2Y₁₂

- ADP, un agonist plachetar important, are două tipuri de receptori în membrana plasmatică a trombocitelor: P2Y₁ și P2Y₁₂.

P_2Y_{12} este un receptor de domeniu 7-transmembranar legat de o proteină inhibitoare G. Rezultatul final al semnalizării ADP prin P_2Y_{12} receptorul este o amplificare a agregării și secreției plachetare stabile.

- P2Y₁₂ ADP includ ticlopidină, clopidogrel, prasugrel și ticagrelor care inhibă legarea ADP la receptorul P2Y₁₂, inhibând astfel activarea complexului glicoproteică (GP) IIb/IIIa și agregarea trombocitară.
- Unul dintre efectele adverse grave ale ticlopidinei este apariția TTP. Acest efect secundar este mai puțin frecvent în cazul clopidogrelului.
- Cu clopidogrel, inhibarea agregării plachetare are loc în decurs de 2 ore după o doză orală de 300 mg. La pacienții cu sindrom coronarian acut, se recomandă doza de încărcare de 600 mg la pacienții cărora li se va efectua angiografie și o posibilă revascularizare în decurs de 24 de ore de la diagnostic. Dacă angiografia nu este planificată, doza de încărcare este de 300 mg. Doza zilnică uzuală este de 75 mg. Funcțiile trombocitelor revin la normal la aproximativ 7 zile de la ultima doză. Acest lucru poate duce la probleme de sângerare atunci când intervenția chirurgicală, în special intervenția chirurgicală CABG, este efectuată la pacienții care iau medicament. Clopidogrel trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile înainte de orice intervenție chirurgicală majoră. Aproximativ o treime dintre pacienții tratați cu clopidogrel sunt rezistenți și prezintă doar un nivel scăzut de inhibare a trombocitelor.
- Prasugrel are un debut de acțiune mai rapid, cu durata de acțiune mai mare decât cea a clopidogrelului. Este capabil să atingă grade mai mari de inhibare a trombocitelor decât clopidogrelul. O doză de încărcare de 60 mg prasugrel este, în general, - recomandată după angiografie. Doza de întreținere de prasugrel este de 10 mg pe zi. Riscul de sângerare este mai mare în comparație cu clopidogrel.
- Ticagrelor diferă de clopidogrel și prasugrel prin faptul că se leagă mai degrabă reversibil decât ireversibil de receptorul plachetar P2Y₁₂ și are un debut mai rapid, dar cu o durată de acțiune mai scurtă decât clopidogrel.
- Acolo unde este planificată terapia fibrinolică pentru infarctul miocardic cu supradenivelarea ST, trebuie utilizată o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel, iar prasugrelul și ticagrelorul trebuie evitate. La pacienții cu SCA cu revascularizare planificată, aspirina poate fi combinată cu clopidogrel (doză de încărcare 600 mg), prasugrel (doză de încărcare 60 mg) sau ticagrelor (doză de încărcare 180 mg).

glicoproteinei IIb /IIIa

- Această categorie include abcixirabul, eptifibatida și tirofibanul.
- Folosit în cadrul intervențiilor coronariene percutanate, anginei instabile și IM fără supradenivelare a ST.
- Abciximab este un fragment Fab monoclonal himeric de imunoglobulină murină și umană care se leagă de GPIIb/IIIa.
- Administrat pe cale intravenoasă.
- Efectele secundare includ tendințe de sângerare și trombocitopenie. Eptifibatide poate produce, de asemenea, hipotensiune arterială.

Q. Clasificați anticoagulantele. Faceți o scurtă descriere a anticoagulantelor utilizate în mod obișnuit.

Clasificare

- Acțiune rapidă (parenterală) - de exemplu, heparină (heparine nefracționate și cu greutate moleculară mică), hirudine, heparinoide, inhibitori indirecti ai factorului Xa (fondaparinux și idraparinux), inhibitori ai factorului Xa direct (apixaban, rivaroxaban).
- Acțiune lentă (oral):
 - Derivați de cumarină - de exemplu warfarină de sodiu, dicumarol. Acestea sunt cele mai frecvent utilizate.
 - Derivați de indandionă — de exemplu, fenindionă, difenindionă (nu sunt utilizate clinic).
 - Inhibitori direcți ai trombinei - de exemplu dabigatran.

Terapia anticoagulantă

- Când anticoagularea este necesară în mod urgent și pe termen lung, terapia este inițiată cu heparină împreună cu anticoagulate orale care sunt urmate numai de anticoagulate orale - de exemplu, în următoarele situații clinice:
 - Fibrilație atrială și tulburări cardiace cu tromboembolism.
 - Tromboză venoasă profundă (TVP).
 - Tromboza venoasă cerebrală.
 - Accident vascular cerebral în evoluție și atacuri ischemice tranzitorii rezistente.
 - Tromboembolism pulmonar.
 - Angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare.
 - Valve protetice.
 - Inițierea întârziată în tulburările tromboembolice cardiace.

- Când anticoagularea este necesară doar pentru perioade scurte, se utilizează numai heparina - de exemplu, în următoarele situații clinice:
 - Chirurgie de bypass cardiac.
 - Hemodializa.
 - DIC.

Heparină nefracționată

- Heparina acționează prin legarea de antitrombina, potențând astfel acțiunea acesteia. Deși complexele de antitrombină cu și inhibă toți factorii săi de coagulare activați (cu excepția factorului VIIa), acțiunea sa predominantă este de a inhiba factorul activat Ha (trombina).
- Preparatele convenționale de heparină sunt eterogene și nefracționate, cu doar 20% din produs activ biologic. În plus, fracțiile active de heparină pot varia considerabil în greutate moleculară.
- Heparina se administrează ca doză inițială de încărcare de 80-100 unități/kg intravenos, urmată de întreținere. Pentru întreținere, poate fi utilizat oricare dintre următoarele trei regimuri:
 - intravenos continuu.
 - intravenos intermitent.
 - Subcutanat intermitent.
- Pentru anticoagularea totală se preferă întreținerea continuă intravenoasă. Aici, heparina este administrată folosind o pompă de perfuzie cu o rată de 18 unități/kg/oră.
- Pentru heparinizarea cu doze mici (de exemplu, profilaxia TVP), sunt preferate 5000 de unități la 12 ore sau 8 ore subcutanat.
- Durata terapiei este variabilă, dar de obicei este de 7-10 zile. Terapia suprapusă cu warfarină trebuie începută împreună cu heparină.
- Terapia cu heparină este monitorizată cu timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT), care se menține la 1,5-2 ori valoarea de control.
- Antidotul heparinei este sulfatul de protamină. Plasma proaspătă congelată are un efect redus asupra sângerării asociate cu heparină, heparine cu greutate moleculară mică și fondaparinux.
- Complicațiile terapiei cu heparină includ sângerări, trombocitopenie, necroză cutanată, osteoporoză și osteomalacia (în terapia de lungă durată). Trombocitopenia indusă de heparină (HIT) este de două tipuri: HIT tip I și HIT tip II.
 - HIT tip I este o formă benignă care se rezolvă adesea în ciuda terapiei continue cu heparină.
 - HIT tip II (cunoscut și sub numele de HIT) se datorează anticorpilor IgG care activează trombocitele care recunosc complexele de factor IV plachetar legați de heparină, ducând la activarea trombocitelor, trombocitopenie și risc de tromboză. Se prezintă la 5-14 zile după expunerea la heparină cu caracteristici trombotice (HIT și sindrom de tromboză). Poate apărea cu toate tipurile de heparină.

Criterii de diagnostic pentru HIT de tip II

Clinic

- Cel puțin una dintre următoarele:
 - Trombocitopenie
 - Tromboză (de exemplu, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, hemoragie suprarenală, tromboză venoasă cerebrală, tromboză venoasă splanhnică, tromboză arterială a membrelor, accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză arterială mezenterică)
 - Leziuni cutanate necrozante la locurile de injectare a heparinei
 - Reacție anafilactoidă acută (de obicei apare la 5-30 de minute după bolusul de heparină intravenoasă; rar, după heparină subcutanată)

Sincronizare

- Evenimentele de mai sus au o relație temporală cu o expunere anterioară la heparină

Patologic

- LgG dependent de heparină, activator de trombocite:
 - Test de activare pozitivă a trombocitelor (de exemplu, test de eliberare a serotoninei)
 - EIA pozitivă anti-PF4/polianion-IgG
-

Tratamentul HIT tip II

- Oprăți imediat toate tipurile de heparine, inclusiv „bumpurile” cu heparină.
- Nu administrați warfarină deoarece poate duce la gangrenă venoasă a membrelor sau necroză clasică a pielii. Vitamina K este recomandată dacă se pune un diagnostic de HIT după ce warfarina a fost deja începută.
- Începeți anticoagulante non-heparinice (lepirudin-a hirudină recombinată, argatroban, danaparoid, fondaparinux și bivalirudin).

- Nu transfuzați trombocite chiar dacă este prezentă o trombocitopenie severă.

Heparine cu greutate moleculară mică (HBPM)

- Acestea sunt forme biologice active de heparină convențională cu greutate moleculară cuprinse între 3000 și 8000 Daltoni.
- Heparinele LMW își exercită efectul anticoagulant în primul rând prin inhibarea factorului X activat (Xa) mai degrabă decât a factorului II activat (IIa), care este de preferință inhibat de heparina nefracționată. Inhibarea factorului Xa se face prin legarea de antitrombină.
- Au mai multe avantaje:
 - Ele pot fi administrate subcutanat o dată sau de două ori pe zi.
 - Farmacocinetica lor este atât de previzibilă încât monitorizarea aPTT nu este necesară.
 - Sunt mai puțin imunogeni și sunt mai puțin susceptibili de a provoca trombocitopenie.
 - Mulți pacienți cu tromboză venoasă profundă pot fi tratați în ambulatoriu.
 - Principalul dezavantaj este costul lor.
- HBPM disponibile în mod obișnuit includ enoxaparina, dalteparina și tinzaparina.

Warfarină

- Warfarina acționează prin inducerea unei stări analoge cu deficitul de vitamina K.
- rboxilarea post-translațională a unor factori de coagulare sintetizați în ficat. „Acest lucru este necesar pentru funcționarea acestor factori. Acești factori includ factorii II, VII, IX și X; proteina C și proteina S. Anticoagulatele de tip warfarină inhibă carboxilarea prin împiedicarea conversiei vitaminei K în forma sa activă de hidrochinonă.
- Când se utilizează heparină pe termen scurt, urmată de warfarină pe termen lung, ambele anticoagulate trebuie administrate simultan.
- Heparina trebuie continuată pentru cel puțin 4 zile, deoarece efectul antitrombotic de vârf al warfarinei este întârziat cu aproximativ 96 de ore, independent de PT. PT este deosebit de sensibil la deficitul de factor VII. Factorul VII are un timp de înjumătățire scurt de doar 4-6 ore și, prin urmare, PT se poate prelungi într-o zi de la administrarea warfarinei. Scopul este de a inhiba toți factorii dependenți de vitamina K; factorul X și protrombina au timpi de înjumătățire mai mici de 2 zile.
- Alături de warfarină, terapia inițială de legătură cu heparine este necesară pentru a evita o potențială stare de hipercoagulare indusă de efectul warfarinei asupra proteinei C, care are un timp de înjumătățire scurt de aproximativ 6 ore.
- Warfarina se începe cu o doză inițială de 5 mg pe cale orală în prima zi. Dozele zilnice ulterioare sunt ajustate în funcție de PT, care se menține la 1,5-3 ori valoarea de control. Doza uzuală de întreținere variază de la 2,5 la 7,5 mg/zi.
- Durata terapiei este variabilă, de la 3 luni la toată viața.
- Multe medicamente pot interfera cu terapia cu warfarină. Acest lucru ar trebui monitorizat prin verificarea PT înainte și după oprirea oricărui alt medicament.
- Complicațiile terapiei cu warfarină sunt sângerarea și necroza hemoragică a pielii. Gangrena venoasă a membrelor poate apărea ca o complicație a terapiei cu warfarină dacă este prezentă o stare de hipercoagulare subiacentă (de exemplu, HIT tip 2) (deși poate apărea și fără HIT subiacentă). Patogenia necrozei cutanate și a gangrenei venoase ale membrelor implică formarea de microtromboză din cauza epuizării proteinei C în contextul generării crescute de trombine (de exemplu din HIT). Necroza cutanată implică pielea și țesuturile subcutanate din locurile centrale (non-acrale), de exemplu, sânul, abdomenul, coapsa și gamba. În schimb, în gangrena venoasă a membrelor, necroza acrală (distală) apare la membrul afectat. Raportul internațional normalizat (INR) este semnificativ crescut din cauza epuizării proteinei C.
- Antidoturile warfarinei sunt injecții cu vitamina K1, 5 mg intravenos sau plasmă proaspătă congelată sau concentrat de complex de protrombină. Concentratul complex de protrombină este un produs din sânge de origine umană care conține factorii de coagulare dependenți de vitamina K (II, VII, IX, X, proteina C și proteina S) și heparină. Prin urmare, acest produs este contraindicat la pacienții cu HIT.
- Contraindicații:
 - Hipertensiune arterială severă necontrolată.
 - Insuficiență renală sau hepatică severă.
 - Tulburări hemostatice preexistente.
 - Sarcina.

Raportul internațional normalizat

- Reactivii tromboplastici utilizați pentru testul de protrombină sunt derivați dintr-o varietate de surse și dau rezultate PT diferite pentru aceeași plasmă.
- Prin urmare, fiecare tromboplastină este comparată cu un preparat internațional de referință, astfel încât i se poate atribui un indice internațional de sensibilitate (ISI).
- INR este calculată ca raportul dintre PT al pacientului și PT medie pentru un grup de oameni normali și apoi ajustat pentru ISI.

Limitările warfarinei și medicamentelor înrudite

Prescripție	Consecințele
<ul style="list-style-type: none"> • Debut lent al acțiunii • Variația genetică a metabolismului • Interacțiuni multiple cu medicamente și alimente • Index terapeutic îngust 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesitatea suprapunerii cu heparina • Doză variabilă necesară la diferiți pacienți • Monitorizare frecventă de către INR • Monitorizare frecventă de către INR

Hirudin

- Hirudina este derivată dintr-o leșie medicinală.
- Acționează direct asupra trombinei.
- Monitorizarea se face prin măsurarea aPTT.
- Formele recombinante de hirudină disponibile pentru utilizare includ lepirudină și desirudină. Bivalirudin este un analog sintetic al hirudinei.
- Lepirudina și bivalirudina sunt utilizate la pacienții cu HIT de tip II la care este necesar să se continue anticoagularea. Bivalirudina este unul dintre medicamentele preferate pentru pacienții cu angină instabilă supuși intervenției percutanate.

Heparinoide

- Dermatan sulfatul este un heparinoid care activează cofactorul II al heparinei și inhibă factorul X.
- Danaparoid este un amestec de glicozaminoglicani anticoagulanți, predominant sulfat de heparan cu conținut scăzut de sulfat. Danaparoid are atât activitate antitrombină, cât și activitate anti-Xa, deși predomină cea din urmă (raport anti-Xa/antitrombină -22).
- Util în HIT'.

Inhibitori ai factorului Xa

- Inhibitorii indirecti ai factorului Xa includ fondaparinux și idraparinux.
- Îmbunătățește rata de inactivare a factorului Xa prin legarea de antitrombină, blocând astfel generarea de trombine, dar nu are efect asupra ratei de inhibare a trombinei.
- Ambii agenți au o biodisponibilitate aproape completă după injectarea subcutanată.
- Timpul de înjumătățire al fondaparinuxului este de 17 ore, în timp ce cel al idraparinuxului este de 80 de ore; acesta din urmă poate fi administrat o dată pe săptămână.
- Fondaparinux a fost aprobat pentru profilaxia tromboembolică venoasă (TEV) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale la șold, genunchi sau abdominal, tratamentul TVP acută sau embolie pulmonară acută, pacienții medicali imobilizați care prezintă un risc ridicat de TEV, tratamentul pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea ST pentru care pacienții cu angiografie urgentă nu sunt tratați cu IM sau cu IM. trombolitice.
- Util în HIT-tip II.
- Inhibitorii orali directe ai factorului Xa includ rivaroxaban și apixaban. Ele inhibă direct factorul Xa liber și legat de protrombinază.

Inhibitori direcți ai trombinei (DTIs)

- Acești agenți acționează direct asupra trombinei conducând la inhibarea conversiei fibrinogenului în fibrină. Ele inhibă atât trombina legată de fibrină, cât și trombina liberă.
- DTI nu interacționează cu anticorpii heparină-factor 4 trombocitar și, prin urmare, sunt adecvate pentru pacienții cu HIT tip II.
- Inhibitorii de trombină orali includ dabigatran etexilat.
- Argatroban este un alt inhibitor direct al trombinei care trebuie administrat intravenos. Se recomandă pacienților cu HIT tip II. Altele care au fost discutate mai sus includ hirudin, lepirudin și bivalirudin.
- Dabigatran este utilizat pentru profilaxie după protecția șoldului și genunchiului și la pacienții cu fibrilație atrială.
- Avantajele trombinei directe orale includ:
 - Debut rapid de acțiune și, prin urmare, nu este nevoie de suprapunere cu heparină
 - Interacțiune între alimente și medicamente puțin sau deloc
 - Interacțiuni limitate medicament-medicament
 - Nu este nevoie de monitorizare de rutină a coagulării.

- Efectele secundare includ creșterea transaminazelor hepatice și o posibilă creștere a ratei bolii coronariene.
- Nu este disponibil niciun antidot pentru supradozaj, sângerare sau când este necesară inversarea anticoagulării pentru o intervenție chirurgicală de urgență. Pentru sângerare, tratamentul este în mare măsură de susținere, care include întreruperea tratamentului anticoagulant, resuscitarea lichidelor, transfuzia de globule roșii, proceduri de diagnostic și terapeutice pentru a identifica sursa sângerării și aplicarea măsurilor hemostatice locale. Factorul recombinant Vila (rFVIIa), concentratele complexe de protrombină (PCC) și plasma proaspătă congelată (FFP) pot fi încercate ca agenți potențiali de inversare, dar pot duce la episoade trombotice.

Î. Oferiți o scurtă descriere a sistemului fibrinolitic și a agenților fibrinolitici.

Q. Descrieți pe scurt tromboliticele.

Fibrinoliza

- Sistemul fibrinolitic este important în hemostaza normală. Fibrinoliza este inițiată prin eliberarea fie de activator tisular al plasminogenului, fie de pro-urokinaza din celulele endoteliale. Acești agenți activează plasminogenul adsorbit pe cheaguri de fibrină producând plasmină. Apoi, plasmina degradează polimerii de fibrină în fragmente mici.

Indicații comune pentru agenții fibrinolitici sau trombolitici

- Infarct miocardic acut.
- Ocluzie acută a arterei periferice.
- Embolie pulmonară masivă cu hipotensiune arterială.
- Accident vascular cerebral acut (trombotic sau embolic).

Agenți fibrinolitici sau trombolitici

- Majoritatea agenților fibrinolitici sau trombolitici sunt forme recombinante cu activitate de activator de plasminogen. Au timpi de înjumătățire, specificitate pentru fibrină și strategii de perfuzie diferite. Tromboliticele comune sunt enumerate mai jos:
 - Streptokinaza (STK) se obține din streptococi 13-hemolitici. La complexarea cu plasminogenul, transformă alte molecule de plasminogen în plasmină. Nu este selectiv pentru fibrină, deoarece produce liza atât a fibrinogenului, cât și a fibrinei. Deoarece este derivat din bacterii, poate produce reacții alergice la aproape 5% dintre pacienți. Este utilizat în infarctul miocardic acut cu supradenivelarea ST și embolia pulmonară.
 - Urokinaza (**Marea Britanie**) nu este din nou selectivă pentru fibrină. Activează plasminogenul direct. Este util la pacienții care au primit STK în ultimele 6 luni și au nevoie de un agent trombolitic pentru IM sau embolie pulmonară. Nu induce reacții alergice.
 - Acyl-SK-plasminogenul activează, de asemenea, atât plasminogenul liber, cât și cel legat de fibrină.
 - Activatorul de plasminogen tisular recombinant (rtPA) sau alteplaza este util în accidentele vasculare cerebrale trombotice acute (în decurs de 4,5 ore de la debut), pe lângă IM acut și embolia pulmonară. Deși este mai specific pentru fibrină în comparație cu STK (activează de preferință plasminogenul legat de fibrină), complicațiile hemoragice cu rtPA sunt similare cu cei doi agenți.
 - Pro-urokinaza (pro-UK), precum rtPA, este, de asemenea, specifică fibrinei.
 - Altele sunt tenecteplaza, reteplaza și desmoteplaza.

Î. Discutați despre transfuzia de sânge și transfuzia de componente sanguine.

Î. Care sunt complicațiile transfuziei de sânge?

- Sângele poate fi perfuzat ca sânge integral sau ca component în fuziune. În prezent, aproape toate transfuziile sunt sub formă de transfuzie de componente.
- Componentele importante ale sângelui care sunt utilizate frecvent includ globule roșii, trombocite, plasmă proaspătă congelată, crio precipitate și albumina.

Eritrocite împachetate

- Folosit atunci când scopul principal este de a crește capacitatea de transport a oxigenului a sângelui.
- Poate îmbunătăți funcția trombocitelor, în special la pacienții cu uremie.

- Se poate aștepta ca o unitate de RBC să ducă la o creștere a Hb de 1 g/dL la un adult.

Indicații generale pentru transfuzia RBC

- Anemia simptomatică la un pacient euvolemic. La pacientul cu sângerare, înlocuirea volumului intravascular este prima prioritate.
- Hemoglobină <7 g/dL la un pacient în stare critică cu o hemoglobină țintă de 7-9 g/dL, cu excepția cazului în care comorbiditățile specifice sau factorii legați de boala acută modifică luarea deciziei clinice.
- Hemoglobina <8 g/9g/dL în infarctul miocardic acut, ICC, angină, AIT și sincopă. Ținta este hemoglobina >9 g/dL.
- Hemoglobina <8 g/dL la pacienții cu angină stabilă.
- Hemoglobina <8 g/dL la pacienții cu talasemie.
- Hemoglobina <10 g/dL la un pacient cu sângerare uremică.

Plasma bogată în trombocite (PRP)

- Necesari atunci când sângerarea apare fie din cauza trombocitelor reduse, fie din cauza funcției trombocitelor inadecvate.
- O pungă PRP crește în general numărul de trombocite cu 4000-8000/ mm^3 .
- Deoarece trombocitele exprimă aceiași antigene A și B ca și celulele roșii din sânge, cel mai bine este să se emită trombocite care sunt compatibile cu anticorpii anti-A sau anti-B ai primitorului. De exemplu, un receptor cu grupa sanguină B are anticorpi anti-A și, prin urmare, poate primi trombocite de la donatori cu grupa sanguină B. Infuzia de trombocite ABO incompatibile este o practică acceptabilă, în special atunci când concentratele de trombocite sunt insuficiente.
- Trombocitele pot fi, de asemenea, derivate de la un singur donator (plachete cu un singur donator, SDP). Numărul de trombocite care pot fi derivate din SDR este 3×10^{11} . Trombocitele cu afereză sunt indicate pentru pacienții cu refractaritate imună atunci când trombocitele cu potrivire încrucișată sau cu HLA au o supraviețuire mai bună post-transfuzie.

Indicații generale pentru transfuzia de trombocite

- Sângerare microvasculară datorată trombocitopeniei sau disfuncției trombocitelor.
- Trombocitopenie cu risc semnificativ de hemoragie. Transfuzia profilactică de trombocite poate fi indicată dacă numărul de trombocite <10.000/ mm^3 . Un prag mai mare poate fi adecvat pentru pacienții cu febră mare, hiperleucocitoză, scădere rapidă a numărului de trombocite și coagulopatie (cum ar fi DIC).
- Proceduri chirurgicale sau invazive la pacienții trombocitopenici.
- La pacienții cu trombocitopenii autoimune, transfuzia de trombocite trebuie rezervată pacienților cu sângerare care amenință viața.

Contraindicația transfuziei trombocitelor

- Transfuzia de trombocite este contraindicată în purpura trombotică trombocitopenică (TTP) și topenia trombotică indusă de heparină (HIT).
- Relativ contraindicat în purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) sau purpura post-transfuzională (PTP) deoarece supraviețuirea trombocitelor transfuzate este extrem de scurtă.

Plasmă proaspătă congelată

- Plasma proaspătă congelată (FFP) conține toți factorii de coagulare, inclusiv factorul von Willebrand.
- Plasma conține anticorpi anti-A și anti-B, în funcție de grupa sanguină. Pacienții trebuie să primească numai plasmă care nu conține un anticorp care ar putea să-și atace propriile celule roșii. De exemplu, un receptor cu grupa sanguină A are anticorpi anti-B și, prin urmare, poate primi plasmă de la donatori cu grupa sanguină A sau AB care nu are nici anticorpi anti-A, nici anti-B). Compatibilitatea Rh nu este necesară.
- Deoarece FFP nu este plasmă concentrată, poate apărea supraîncărcare de volum dacă cerințele sunt mari.
- O doză de 10 ml/kg va oferi de obicei suficienți factori de coagulare pentru a realiza hemostaza.

Indicații generale pentru transfuzia de plasmă proaspătă congelată

- Deficiența unui singur factor de coagulare, în special deficiența factorilor V și XI.
- Coagulopatia consumativă, cum ar fi DIC.
- Coagulopatie diluțională datorată transfuziei masive.
- Coagulopatia bolii hepatice.
- Anemia hemolitică microangiopatică incluzând TTP, sindromul hemolitic uremic și sindromul HELLP.
- Inversarea anticoagulării cu warfarină (concentratul complex de protrombină este de preferat în situații urgente, în timp ce vitamina K este de preferat dacă inversarea nu este urgentă).

Compatibilitatea transfuziei de componente sanguine

Grupa sanguină a beneficiarului	Eritrocite compatibile	Plasmă compatibilă bogată în trombocite			
		Plasmă proaspătă congelată compatibilă	Prima alegere	A doua alegere	A treia alegere
O	O	O, A, B, AB	O	A, B	AB
O	A,O	A,AB	O	AB	B,O
B	B,O	B, AB	B	AB	A,O
AB	AB, A, B, O	AB	AB	A, B	O

Crioprecipitat

- Concentrat de factor VIII, factor von Willebrand, fibrinogen și factor XIII.
- Fiecare unitate conține minimum 80 de unități de factor VIII și de obicei 250 mg de fibrinogen.
- Nu necesită potrivire încrucișată înainte de transfuzie.

Factori într-o unitate (10-15 ml) de crioprecipitat

Factorul de coagulare	Suma pe unitate	Timp de înjumătățire
• Fibrinogen	150-250 mg	100-150 ore
• Factorul VIII	80-150 unități	100-150
• factorul von Willebrand	unități	12 ore
• Factorul XIII	50-75 de unități	24 de ore
		150-300 ore

Indicații generale pentru transfuzia cu crioprecipitat

- Deficiență de factor V III atunci când concentratul de factor V III nu este disponibil.
- boala lui von Willebrand.
- Hipofibrinogenemie cu fibrinogen < 100 mg/dL (transfuzie masivă, deficiență congenitală și DIC).
- Deficit de factor XIII.
- Unele dovezi sugerează că transfuzia cu crioprecipitat poate reduce sângerarea din cauza disfuncției trombocitelor uremice.

Imunoglobulina Rh

- Este indicat în:
 - Inoculare cunoscută sau suspectată a mamei Rh- cu celule fetale necunoscute sau Rh+ (amenințare de avort, sarcină ectopică, avort, amniocenteză, traumatism abdominal în al 2-lea sau al 3-lea trimestru, postpartum dacă nou-născutul este Rh+).
 - De asemenea, indicat după transfuzia de produse sanguine celulare Rh+ (de exemplu, trombocite) la o femeie Rh- de vârstă fertilă sau mai mică.
 - ITP acut rezistent la steroizi.

Complicațiile transfuziei de sânge

Reacții imunologice

Reacție hemolitică acută de transfuzie

- Apare din cauza transfuziei de globule roșii donatoare incompatibile.

Caracteristici clinice

- Caracteristicile incipiente sunt febră, frisoane, dureri de spate, prurit, senzație de arsură la locul transfuziei și central de-a lungul venei și durere în piept.

- La un pacient inconștient, se dezvoltă caracteristici mai severe, cum ar fi hipotensiune arterială, șoc, hemoglobinurie, oligurie și sângerare excesivă din cauza DIC.

management

- Opriți imediat transfuzia dacă se suspectează o reacție la transfuzie.
- Schimbați setul de transfuzie de sânge și mențineți accesul venos folosind soluție salină normală.
- Efectuați un examen fizic cu o atenție deosebită tensiunii arteriale, urinei și dovezilor de sângerare.
- Retrageți probe de sânge de la brațul opus. Trimiteți o probă la banca de sânge pentru evaluare și centrifugați cealaltă probă pentru a căuta orice hemoglobină liberă în supernatant.
- Obțineți un ecran de coagulare care include timpul parțial de tromboplastină, numărul de trombocite, nivelurile de fibrinogen și produsele de degradare a fibrinei pentru a exclude DIC.
- Dacă se dezvoltă hipotensiune arterială, administrați lichide și, dacă este necesar, vasopresoare.
- Administrați furosemid pentru a menține cantitatea de urină.

Reacții febrile non-hemolitice

- În general, apar din cauza anticorpilor antileucocitari la o pacientă care a fost însărcinată sau a fost transfuzată anterior, reacționând împotriva leucocitelor din sângele transfuzat.
- Poate apărea și din cauza citokinelor din concentratele de trombocite stocate.
- În general, apar la sfârșitul perfuziei sau în câteva ore de la finalizarea transfuziei.
- Managementul este simptomatic cu antipiretice.
- Incidența poate fi redusă prin leucoreducție în care leucocite sunt reduse ca număr prin centrifugare sau filtrare.

Urticarie

- Datorită prezenței anticorpilor în sângele primitorului la proteinele plasmatiche perfuzate sau perfuzia de alergenii care reacționează cu anticorpul IgE la pacient.

Anafilaxia

- Apare la pacienții care au anticorpi împotriva IgA și au adesea deficit de IgA. Anticorpul reacționează cu IgA prezentă în sângele donatorului.

Leziune pulmonară acută legată de transfuzie (TRALI)

- Plasma donatorului are anticorpi la leucocitele pacientului. Astfel de anticorpi se găsesc cel mai frecvent la femei după sarcină și nu sunt prezenți în plasma bărbaților decât dacă au fost transfuzați.
- Pacientul dezvoltă o reacție respiratorie acută cu febră, tuse, dificultăți de respirație și aspect tipic pe radiografie toracică. Reacția apare în timpul sau imediat după transfuzie și poate pune viața în pericol.

Reacție de transfuzie hemolitică întârziată

- Apare la 3-21 de zile după transfuzia cu sângele incompatibil. Pacienta are anticorpi IgG la antigenele celulelor roșii, cum ar fi Rh, Kidd, Kell, Duffy din cauza sarcinilor anterioare sau a transfuziilor. Anticorpul sunt nedetectabili în timpul potrivirii încrucișate, dar transfuzia ulterioară determină un răspuns imun secundar, care are ca rezultat hemoliză întârziată.
- Testul Direct Coombs va fi pozitiv dacă este efectuat în timp ce pacientul este în hemoliză activă. Mai târziu, numai testul indirect Coombs poate fi pozitiv.

Boala grefă versus gazdă asociată transfuziei (TA-GVHD)

- Apare din cauza reacției imune a celulelor T donatoare împotriva primitorului care este adesea imunodeficient, de exemplu, primitorul alogrefei de măduvă osoasă, limfomul Hodgkin.
- Clinic, pacientul dezvoltă febră, erupții cutanate, insuficiență hepatică și renală și pancitopenie. Se dezvoltă la 4-30 de zile după transfuziunea și poate fi fatală.
- Prevenirea este prin utilizarea iradierii gamma a componentelor sanguine celulare.

Purpura post-transfuzie

- Este o trombocitopenie mediată imun care apare de obicei la femelele parvoase.
- Anticorpul împotriva antigenelor plachetare umane (HPA) sunt detectabili în serul pacientului.
- Apare la 5-12 zile de la transfuzie.

- Trombocitopenia este de obicei severă și poate provoca sângerări.
- Transfuziile de trombocite sunt de obicei ineficiente, iar tratamentul de elecție este imunoglobulinele intravenoase în doze mari (0,4 g/kg/zi timp de 5 zile).

Reacții non-imune

- Supraîncărcare circulatorie asociată transfuziei (TACO), în special la pacienții cu insuficiență renală și cardiacă.
- Efecte adverse ale transfuziei masive - de exemplu hiperkaliemie, toxicitate pentru amoniac și citrat și trombocitopenie.
- Infecții - de exemplu, hepatită virală, HIV, sifilis, malarie și infecții cu CMV.
- Embolie aeriană și grăsime.
- Tromboflebită.
- Hemosideroză ca 1 unitate de eritrocite conține 200-250 mg fier.

Q. Discutați diagnosticul diferențial al limfadenopatiei generalizate la un adult.

Evaluarea gradului de extindere a ganglionilor limfatici

- Evaluarea clinică a ganglionilor limfatici ar trebui să includă locurile de mărire, dimensiunea, consistența, caracterul, fixitatea și prezența sau absența sensibilității. Trebuie remarcate alte anomalii sistemice asociate.
- Radiografia toracică și scanarea CT a toracelui pot detecta limfadenopatiile mediastinale, hilare și paratraheale.
- Scanarea cu ultrasunete și scanarea CT a abdomenului pot detecta ganglionii limfatici intraabdominali.

Cauza	Caracteristica de diagnosticare
<ul style="list-style-type: none"> • Limfoame (hodgkiniene, non-hodgkiniene) • Leucemii (ALL, LLC, LMC în criza blastică) • Tuberculoză diseminată • Infecția cu virusul imunodeficienței umane • Sifilis secundar • Mononucleoza infecțioasă • Bruceloză • Lupus eritematos sistemic • Artrita reumatoidă • Boală metastatică (cancer de cap și gât, cancer pulmonar și mamar, tumori maligne ale tractului gastrointestinal) • Infecții locale (celulită, faringită) • Ciurma 	<p>Histologia ganglionului limfatic Frotiul periferic și măduva osoasă Granuloame cazeizante în ELISA ganglionilor limfatici și Western blot</p> <p>VDRL și TPHA</p> <p>Testul Monospot și testul Paul-Bunnell</p> <p>Testul de aglutinare cu Brucella</p> <p>ANA</p> <p>Factorul reumatoid</p> <p>Aspirație cu ac fin și biopsie</p> <p>Examinare locală</p> <p>Ganglioni limfatici inghinali; FNAC prezintă bacterii tipice „acului de siguranță”.</p>

Diagnostic diferențial

Limfoame (hodgkiniene și non-hodgkiniene)

Caracteristici clinice

- Simptome sistemice precum febră, scădere în greutate și transpirații nocturne.
- Tipul de febră Pel-Epstein.
- Prurit.
- Durere indusă de alcool în ganglionii limfatici.
- Efectele clinice ale presiunii de către masele ganglionare asupra structurilor învecinate.
- Ganglioni limfatici nedureroși, discreți, cauciucați.

Caracteristici de laborator

- Biopsia ganglionilor limfatici confirmă diagnosticul.

Leucemie limfoblastică acută

Caracteristici clinice

- Frecvent la copii.
- Manifestări hemoragice.

- Infecții cu Inermillenl și febră.
- Anemie severă.
- Dureri osoase și sensibilitate sternală.
- Hepatosplenomegalie.
- Implicarea frecventă a testiculelor, a sistemului nervos central și a ochilor.

Caracteristici de laborator

- Examenul de sânge arată anemie severă de tip normocromic, număr crescut de leucocite, prezența limfoblastelor și a altor celule primitive și trombocitopenie.
- Mai mult de 50% din celule sunt acid periodic - Schiff (PAS) pozitiv la colorarea citochimică.
- Măduva osoasă este hiper celulară cu înlocuirea elementelor normale cu celule blastice leucemice.

Leucemie limfocitară cronică

Caracteristici clinice

- Mai mult la bărbați peste 50 de ani, cu incidență maximă în jurul a 65 de ani.
- Ganglioni limfatici fermi, cauciucati, discreți, nedureroși.
- Hepatosplenomegalie.

Caracteristici de laborator

- Anemie.
- Numărul total de leucocite este crescut.
- Mai mult de 95% dintre leucocite din sângele periferic sunt limfocite de mică varietate.
- Măduva osoasă este hiper celulară cu infiltrare de limfocite mici și mijlocii.
- Biopsia ganglionilor limfatici arată limfocite mici, bine diferențiate, neclivate.

Leucemia mieloidă cronică în criza explozivă

Caracteristici clinice

- Frecvent la persoanele în vârstă, vârsta medie în jur de 55 de ani.
- Pacientul obișnuit este unul care a fost diagnosticat și tratat pentru leucemie mieloidă cronică. Un astfel de pacient dezvoltă brusc trăsături ale leucemiei acute - de exemplu, febră, manifestări hemoragice, anemie, sensibilitate osoasă, creșterea bruscă a dimensiunii splenice și refractaritatea la tratament.
- Splenomegalie masivă.

Caracteristici de laborator

- Descoperirile de sânge și măduvă osoasă nu se pot distinge de leucemia acută, cu o mulțime de celule blastice.
- Cromozomul Philadelphia este pozitiv în peste 95% din cazuri.

Tuberculoza diseminată

Caracteristici clinice

- Febră, scădere în greutate, transpirații nocturne și pierderea poftei de mâncare.
- De obicei pacientul este toxic.
- Poate fi prezentă hepatosplenomegalie.

Caracteristici de laborator

- Radiografia toracică ar putea arăta pete miliare.
- Biopsia ganglionilor limfatici arată granuloame cazeante.
- Biopsia hepatică poate evidenția granuloame.

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Caracteristici clinice

- Frecvent după contactul heterosexual cu persoana HIV pozitivă . De asemenea, apare la consumatorii de droguri intravenoase, la hemofili (datorită transfuziei de sânge de la persoane HIV ⁺) și la homosexuali.
- Limfadenopatia generalizată poate apărea în trei situații:
 - Imediat după dobândirea infecției (în decurs de 2-3 săptămâni).
 - Limfadenopatie generalizată persistentă (PGL) sau complex legat de SIDA (ARC).
 - Ca parte a SIDA în toată regula.

Caracteristici de laborator

- Test ELISA pentru anticorpi HIV (test de screening).
- Test Western blot care identifică anticorpi la anumite proteine virale (test de confirmare).

Sifilis secundar

Caracteristici clinice

- Antecedente de expunere și sifilis primar (ulcere genitale și limfadenopatii inghinale).
- Erupții cutanate generalizate.
- Condilomata lata.
- Pete mucoase și ulcere cu urme de melc.
- Hepatosplenomegalie.
- Ganglioni limfatici discreți, „shotty”.

Caracteristici de laborator

- Microscopia în câmp întunecat poate demonstra *Treponema pallidum* în papule și pete mucoase.
- Test VDRL pozitiv.
- *Treponema pallidum* pozitiv (TPHA).

Mononucleoza infectioasa

Caracteristici clinice

- Febră de scurtă durată.
- Erupție cutanată maculopapulară.
- Hemoragii petehiale la nivelul gurii.
- Hepatosplenomegalie.

Caracteristici de laborator

- Limfocite atipice în sângele periferic.
- Test monospot pozitiv.
- Test Paul-Bunnell pozitiv.

Bruceloză

Caracteristici clinice

- Frecvent la medicii veterinari și la lucrătorii de la abatoare care manipulează bovine.
- Febră, poliartrită, splenomegalie.

Caracteristici de laborator

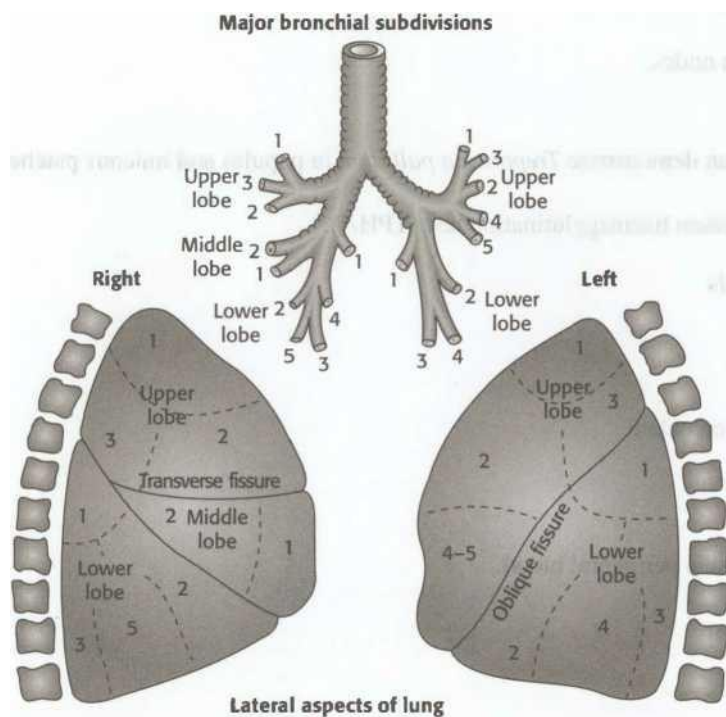
- Hemocultură pozitivă.
- Test de aglutinare cu *Brucella* pozitiv.
- Fixare pozitivă a complementului și teste cu globulină antiumană.

Capitolul 2

Boli ale aparatului respirator

Q. Definiți un segment bronhopulmonar. Numiți segmentele bronhopulmonare.

- Segmentul bronhopulmonar este o pană de țesut pulmonar furnizată de o bronhie segmentară împreună cu ramurile corespunzătoare ale arterei pulmonare și ale venei pulmonare. Fiecare segment este o unitate independentă și aceste unități sunt separate între ele prin septuri fibroase.



Segmente bronhopulmonare:

Dreapta— *lobul superior*. 1. Apical, 2. Anterior, 3. Posterior; *Lobul mijlociu*. 1. Medial, 2. Lateral; *Lobul inferior*. 1. Apical, 2. Bazal anterior, 3. Bazal posterior, 4. Bazal medial, 5. Bazal lateral.

Stânga — *Lobul superior*. 1. Apical, 2. Anterior, 3. Posterior, 4. Superior (lingular), 5. Inferior (lingular); *Lobul inferior*. 1. Apical, 2. Bazal anterior, 3. Bazal posterior, 4. Bazal lateral.

Bronhiile segmentare și segmentele bronhopulmonare

Plămânul drept	Plămânul stâng
<ul style="list-style-type: none"> Lobul superior <ul style="list-style-type: none"> Bronhia și segmentul apical Bronhia și segmentul anterior Bronhia și segmentul posterior Lobul mijlociu <ul style="list-style-type: none"> Bronhia și segmentul medial Bronhia și segmentul lateral Lobul inferior <ul style="list-style-type: none"> Bronhia și segmentul apical Bronhia bazală anterioară și segmentul Bronhia bazală posterioară și segmentul Bronhia bazală medială și segmentul Bronhia și segmentul bazal lateral 	<ul style="list-style-type: none"> Lobul superior <ul style="list-style-type: none"> Bronhia și segmentul apical Bronhia și segmentul anterior Bronhia și segmentul posterior Bronhie și segment superioare (lingulare). Bronhie și segment inferior (linguar). Lobul inferior <ul style="list-style-type: none"> Bronhia și segmentul apical Bronhia bazală anterioară și segmentul Bronhia bazală posterioară și segmentul Bronhia și segmentul bazal lateral

Î. Indicați nivelurile normale ale gazelor din sângele arterial (ABG).

arterială de oxigen	PaO ₂	± 5 mmHg
Dioxid de carbon arterial (CO ₂)	PaCO ₂	40 ± 2 mmHg
Saturația arterială în oxigen	SaO ₂	97 ± 2%
pH-ul sângelui arterial	pH	7,40 ± 0,02
Bicarbonatul arterial	HCO ₃	24 ± 2 mmol/L
Exces de bază	BE	0 ± 2 mmol/L

Q. Discutați cauzele, mecanismele, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul encefalopatiei hipercapnice [narcoza cu dioxid de carbon (CO₂)].**Definiție**

- Hipercapnia este definită ca PaCO₂ peste 45 mmHg (6 kPa) în repaus.
- CO₂ narcoza poate apărea când PaCO₂ depășește 90 mmHg (12 kPa).

Cauze

Central <ul style="list-style-type: none"> Leziuni ale trunchiului cerebral Apneea centrală în somn Neuromuscular <ul style="list-style-type: none"> Neuropatie periferică Miastenia gravis Miopatii 	Peretele toracic <ul style="list-style-type: none"> Cifoscolioza Spondilita anchilozantă traume Pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Bronsita cronică Emfizem
---	---

Mecanisme

- Scăderea impulsului ventilator („nu va respira”).
- Funcționarea defectuoasă a pompei respiratorii sau creșterea rezistenței căilor respiratorii („nu poate respira”).
- Ineficiența schimbului de gaze (spațiu mort crescut sau nepotrivire V/Q).
- Creșterea producției de dioxid de carbon (CO_2).

Caracteristici clinice

- Cefalee intensă generalizată sau bilaterală frontală sau occipitală. Este deosebit de grav la trezire.
- În cazuri ușoare apar somnolență intermitentă, indiferență sau neatenție, reducerea activității psihomotorii și uitarea.
- În cazurile severe apar totuși psihic, somnolență, confuzie, stupoare și comă.

. regilor

- Tremor cu acțiune de frecvență rapidă • Limitarea impulsurilor • Muscle twitching (fasciculations)
- periferice • Papilloedema
- Extremități calde înroșite • Tremor de clape (asterixis)

Investigatii

- Studiile ABG confirmă hipercapnia.
- Investigații relevante în legătură cu etiologia subiacentă.

Tratament

- Ventilație mecanică cu aparat respirator cu presiune pozitivă intermitentă. Într-un grup selectat de pacienți cu simptome ușoare, poate fi încercată ventilația neinvazivă (VNI).
- Corectarea acidozei și a dezechilibrului electrolitic.
- Tratamentul tulburării de bază

Nota

- Pacienții cu hipercapnie cronică [de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)] sunt deosebit de vulnerabili la efectele oxigenului și ale medicamentelor precum morfina și sedativele. Oxigenul elimină impulsul hipoxic de - ventilație, iar medicamentele deprimă centrul respirator din creier, ambele putând provoca o agravare dezastruoasă a hipercapniei.
- Prin urmare, la pacienții cu hipercapnie cronică, oxigenul trebuie administrat într-o manieră controlată (aproximativ 2 L/minut) și medicamentele precum morfina și sedativele ar trebui evitate mai bine.

Î. Discuțați cauzele, caracteristicile clinice și managementul hipoxemiei.

Definiție

- Hipoxemia este definită ca o PaO_2 mai puțin de 80 mmHg (10,6 kPa) la un adult tânăr sănătos. Cu toate acestea, PaO_2 normal scade treptat pe măsura ce vârsta avansează.
- Hipoxemia indică PaO_2 anormal de scăzută în timp ce termenul de hipoxie indică o oxigenare inadecvată a țesuturilor. Acești termeni nu sunt interschimbabili. O persoană poate fi hipoxemică fără hipoxie și, în mod similar, o persoană poate fi hipoxică fără hipoxemie. De exemplu, dacă o persoană este hipoxemică, dar are policitemie, este posibil să nu aibă hipoxie tisulară. În mod similar, un pacient sever anemic poate avea hipoxie tisulară fără hipoxemie.

Cauze**Nepotrivire ventilație-perfuzie**

- Bronsita cronică
- Emfizem
- Astm acut
- Boli pulmonare interstițiale
- Embolie pulmonară

Șunturi de la dreapta la stânga

- Boli cardiace cianotice congenitale
- Atelectazie pulmonară
- Pneumonie

Hipoventilație

- Leziuni ale trunchiului cerebral
- Apneea centrală în somn
- Neuropatie periferică
- Miastenia gravis
- Miopatii
- Funcționarea defectuoasă a ventilatoarelor mecanice

Concentrație redusă de oxigen inspirat

- Altitudini mari
- Funcționarea defectuoasă a ventilatoarelor mecanice

- Hipoxemia este mai puțin frecventă din cauza difuziei reduse.

Caracteristici clinice

- Hipoxemia acută se caracterizează prin tulburări de judecată, incoordonare motorie și un tablou clinic foarte asemănător cu alcoolismul acut.
- Hipoxemia de lungă durată se caracterizează prin oboseală, somnolență, neatenție, apatie, timp de reacție întârziat și capacitate de muncă redusă.
- În cele din urmă, centrii din trunchiul cerebral sunt afectați și moartea este rezultatul insuficienței respiratorii.

Investigații

- Studiile ABG confirmă hipoxemia.
- Este util să se calculeze gradientul de oxigen alveolo-arterial ($PAO_2 - PaO_2$) pentru diferențierea diferitelor cauze ale hipoxemiei (vezi testele funcției pulmonare și insuficiența respiratorie). Este normal la pacienții cu hipoventilație pură și concentrație redusă de oxigen inspirat.

Tratament

- Tratamentul este cel al bolii sau mecanismului de bază.

Q. Definiți clubul. Enumerați cauzele și dați mecanismul de clubbing.**Definiție**

- Clubbing-ul este definit ca o mărire bulboasă selectivă a segmentului distal al unui deget datorită creșterii țesutului moale,
- Pseudoclubbingul este crescut în curbura longitudinală a unghiei cu pierderea materialului plăcii unghiale și este observat în sclerodermie, carcinom tiroidian și sarcoidoză. Radiografia degetelor arată resorbția smocurilor terminale (acro-osteoliză) în loc de o creștere excesivă a smocurilor falangene observată în clubbing. Implicarea degetelor este asimetrică în comparație cu clubul.

Mecanisme

- Teoria umorală afirmă că o substanță umorală neidentificată provoacă dilatarea vaselor vârfului degetului.
- Hipoxia persistentă determină deschiderea fistulelor arteriovenoase profunde ale degetelor.
- Feritină redusă în circulația sistemică determină dilatarea anastomozelor arteriovenoase și hipertrofia falangei terminale.
- Teoria vagale afirmă că stimularea vagală persistentă provoacă vasodilatație și bătăi de bătaie.
- Studii recente au sugerat un posibil rol al trombocitelor în dezvoltarea osteoartropatiei hipertrofice cu clubbing. Se postulează că megacariocitele circulante și particulele mari de trombocite, în mod normal distruse de plămâni, ajung la extremitățile distale și interacționează cu celulele endoteliale, ducând la eliberarea factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF) și a altor factori. Acești factori determină proliferarea țesutului conjunctiv.
- Clubbing unilateral poate apărea în tulburări neurologice (hemiplegie) și vasculare (fistulă de dializă și malformații AV).

Evaluarea Clubbingului

• Gradul I	Fluctuație crescută a patului unghial
• Gradul II	Obliterarea unghiului dintre unghie și patul unghiei (unghi Lovibond; normal: 5160 °) Curbura crescută a
• Gradul III	unghiei care rezultă într-un aspect de cioc de papagal sau de tobă Osteoartropatie hipertrofică,
• Gradul IV	caracterizată prin clubbing digital, artrită și periostita a oaselor lungi, care rezultă în dureri, dureri, afecțiuni, afecțiuni, dureri și dureri comune. genunchi

Cauze comune ale clubbing-ului

Respiratory causes

- Bronchogenic carcinoma
- Bronchiectasis
- Lung abscess
- Empyema
- Mesothelioma
- Long-standing tuberculosis
- Pulmonary AV fistula
- Interstitial lung diseases

Cardiac causes

- Infective endocarditis
- Congenital cyanotic heart diseases

Cauze alimentare

- Colita ulcerativă
- boala Crohn
- Ciroza hepatică
- hepatom

Cauze diverse

- Ereditar, idiopatic
- Tireotxicoza
- Acromegalie

- Clubbing unilateral în tumora Pancoast, anevrism de arteră subclavie și hemiplegie

- Clubbingul unidigital apare în traume repetate

infecție cu HIV

Examen pentru Clubbing

- Clubbing-ul poate fi evaluat cerând pacientului să plaseze dorsul degetului al patrulea al mâinilor opuse în opoziție . În mod normal, o fereastră deschisă în formă de romb este vizibilă între unghiile opuse datorită prezenței unghiului Lovibond. Obliterarea acestei zone indică prezența clubbing-ului. Acesta este cunoscut sub numele de semnul lui Schamroth.
- O măsurare obiectivă a bătăturii cu degetele poate fi făcută prin determinarea diametrului la baza unghiei și la articulațiile interfalangiene distale ale tuturor celor 10 degete și calculând raportul cifrelor pentru fiecare deget. Clubbing-ul este prezent atunci când suma raportului de cifre individuale este mai mare de 10.
- O altă metodă este de a calcula raportul de adâncime a falangei. În mod normal, adâncimea falangiană distală este mai mică decât adâncimea articulației interfalangiene. Pentru a efectua acest test, trebuie să folosiți șublere. Etrierele trebuie să atingă, dar nu să comprima pielea. Pentru ca bătaia să fie prezentă, raportul adâncimea falangiană distală: adâncimea articulației interfalangiene trebuie să depășească
 1. 0. Degetul arătător este cifra recomandată utilizată pentru măsurare.

Q. Descrieți anomaliiile la nivelul unghiilor din cauza bolilor sistemice.**Anomalii la nivelul unghiilor din cauza bolilor sistemice**

Anomalie	Descriere	Cauze sistemice
<ul style="list-style-type: none"> • Clubbing • Koilonychia 	Discutat mai sus Unghii în formă de lingură (concavitate transversală și longitudinală)	Discutat mai sus anemie feriprivă, hemocromatoză, boala Raynaud, LES, expunerea cronică a mâinilor la solvenți pe bază de petrol, hipotiroidism sau hipertiroidism
<ul style="list-style-type: none"> • Pitting 	Punctează depresiuni în unghii	Psoriazis, sindrom Reiter, sarcoidoza, pemfigus, lichen plan, alopecia areata, artrita reumatoida
<ul style="list-style-type: none"> • Onicoliza 	Placa de unghie distală separată de patul unghiei, rezultând decolorarea albă a părții afectate a unghiei	Psoriazis, infecție locală, hipertiroidism - (unghia lui Plummer - onicoliza a patra și a cincea cifre), sarcoidoza, amiloidoza, tulburări ale țesutului conjunctiv, pelagra
<ul style="list-style-type: none"> • Onicomadeza 	Separarea proximală a plăcii unghiale de patul unghial; adesea duce la pierderea unghiei	Traumă, sensibilitate la droguri, alimentație deficitară, pemfigus vulgar, boala Kawasaki, boala mână-picior-gura
<ul style="list-style-type: none"> • replicile lui Beau 	Depresiuni liniare transversale peste unghii (care apar în același loc în majoritatea unghiilor); se deplasează distal odată cu creșterea unghiei	Boală sistemică severă care perturbă creșterea unghiilor, boala Raynaud, pemfigus
<ul style="list-style-type: none"> • Unghiile galbene 	Unghia are un aspect „îngrășat” sau îngroșat, de culoare galbenă, cu obliterarea lunulei	Limfedem, revărsat pleural, imunodeficiență, bronșiectazie, sindrom nefrotic, tiroidită, tuberculoză
<ul style="list-style-type: none"> • Unghiile (albe) ale lui Terry 	Cea mai mare parte a plăcii unghiei devine albă cu obliterarea lunulei; toate unghiile afectate uniform	Insuficiență hepatică, ciroză, diabet zaharat, ICC, hipertiroidism, malnutriție
<ul style="list-style-type: none"> • Unghii pe jumătate și jumătate (unghiile lui Lindsay) 	Partea proximală a patului unghiei este albă din cauza edemului patului unghial (aspect pe jumătate maro, jumătate alb)	Insuficiență renală, infecție cu HIV, boala Crohn
<ul style="list-style-type: none"> • Rândurile lui Mees 	benzi albe transversale care afectează frecvent mai multe unghii; se deplasează distal odată cu creșterea unghiei	Intoxicații cu arsen și taliiu, boala Hodgkin, ICC, lepră, malarie
<ul style="list-style-type: none"> • liniile lui Muehrcke 	Perechi de linii albe transversale; dispar la aplicarea presiunii; nu vă mișcăți odată cu creșterea unghiei	Hipoalbuminemie din orice cauză
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoragie în așchii 	Linii longitudinale, subțiri, roșiatice care apar sub placa unghiei	Endocardita bacteriană subacută, LES, artrita reumatoidă, utilizarea contraceptivelor orale, sarcina, psoriazis, traumatisme, trichineloză, scorbut
<ul style="list-style-type: none"> • Telangiectazie 	Vase neregulate, răscucite și dilatate în porțiunea distală a cuticulei care acoperă patul unghial	Artrita reumatoidă, LES, miozita dermatologică, sclerodermia

Q. Enumerați testele funcției pulmonare și dați semnificația lor clinică.

Teste ale funcției pulmonare

- | | | |
|---|----------------------------------|------------------|
| • Capacitate de ventilație (FEV ₁ , FVC, PEF) | • Rezistența căilor respiratorii | • Gaze din sânge |
| • Reversibilitatea limitării fluxului de aer (prin administrare inhalată bronhodilatator) | • Transfer de gaze (difuzie) | • Pulsoximetrie |
| • Curbe debit-volum | • Volumele pulmonare (TLC, | • Teste de efort |

Abrevieri utilizate în testele funcției pulmonare

FEV ₁	Volum expirator forțat într-o secundă	FRC	Capacitate reziduala funcțională
FVC	Capacitate vitală forțată	RV	Volumul rezidual
VC	Capacitate vitală	DLCO	Capacitatea de difuzie a plămânilor pentru monoxid de carbon
PEF	Debitul expirator maxim		
TLC	Capacitate pulmonară totală		

Capacitate de ventilație

- Volumul expirator forțat într-o secundă (FEV₁), capacitatea vitală forțată (FVC) și capacitatea vitală (VC) sunt înregistrate cu ajutorul unui spirometru. Pacientul inspiră complet și apoi expiră forțat cât mai repede posibil în bușca bucală a spirometrului până când nu mai poate fi evacuat aer. O diagramă înregistrează volumul expirat în timp. Din aceasta, pot fi măsurate atât FEV₁, cât și FVC.
 - FVC este volumul de aer expirat cu un efort maxim după inspirație profundă.
 - FEV₁ este volumul de aer expirat în prima secundă după inspirația profundă.
 - VC este înregistrată separat, cerându-i pacientului să facă o expirație completă, dar fără grabă („relaxată”) în spirometru.
- Pot fi găsite două modele tipice de anomalii:
 - Defect ventilator obstructiv, în cazul în care există îngustarea căilor respiratorii în timpul expirației (de exemplu astm bronșic și bronșită cronică). Aici FEV₁ este semnificativ scăzut, VC este scăzut sau normal și FEV₁/VC este scăzut.
 - Defect ventilator restrictiv, unde FEV₁ și VC sunt scăzute și FEV₁/VC este normal sau crescut.
- Debitul expirator maxim (PEF) poate fi măsurat în timpul expirației forțate cu un manometru sau un metru, care este mai simplu și mai ieftin decât un spirometru. Măsoară debitul maxim generat în timpul expirației efectuat cu forță maximă și început după o inspirație completă. Valorile reduse indică obstrucția fluxului de aer. Nu este de nici un folos în defectul ventilator restrictiv.

Reversibilitatea limitării fluxului de aer

- Dacă se constată un defect ventilator obstructiv, se pot măsura răspunsurile la bronhodilatatoare (salbutamol).
- Reversibilitatea obstrucției fluxului de aer este observată în astmul bronșic și, într-o oarecare măsură, în boala pulmonară obstructivă cronică.

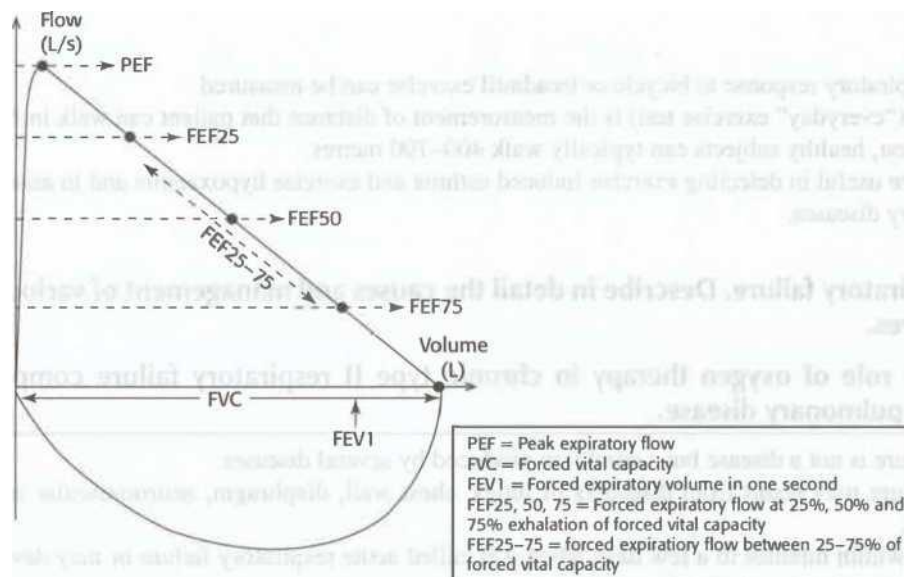
Volumele pulmonare

- Valorile se obțin fie prin diluarea heliului în gaz în plămâni, fie în pletismograful întregului corp.
- Volumele pulmonare includ capacitatea pulmonară totală (TLC) și volumul rezidual (RV). TLC este cantitatea de aer din plămâni la sfârșitul inspirației complete. RV este volumul de aer din plămâni la sfârșitul expirației complete.
- Aceste măsurători nu depind de efort (spre deosebire de metodele de spirometrie).
- Ele sunt utile în diferențierea bolilor pulmonare obstructive de cele restrictive.
- Atât TLC, cât și RV sunt crescute la pacienții cu boală pulmonară obstructivă, în timp ce sunt reduse în bolile pulmonare restrictive datorate bolilor parenchimatose. În bolile extraparenchimatose cu restricție atât în timpul inspirației, cât și în timpul expirației (spondilită anchilozantă și cifoscolioză), RV este crescută în timp ce TLC este redusă.

- | | |
|----------------------------------|-----------|
| 1 = Capacitatea pulmonară totală | |
| 2 = Volumul de rezervă | |
| inspiratorie | |
| 3 = Volumul curent | |
| 4 = Capacitate | reziduala |
| funcționala | |
| 5 = Capacitatea vitală | |
| 6 = Volumul rezidual | |

Curbe debit-volum

- Aceste curbe măsoară debitele în funcție de volum. Acest lucru ajută la analiza locului de obstrucție din plămân.
- La începutul expirației, locul de rezistență maximă este căile respiratorii mari, care se reflectă în primele 25% din curbă. Pe măsură ce volumul pulmonar se reduce și mai mult, căile respiratorii mai mici sunt responsabile pentru cea mai mare parte a rezistenței. Prin urmare, calculul debitelor la 50% și 7,5 % din VC poate fi redus în mod disproporționat la pacienții cu boală obstructivă cronică a căilor respiratorii precoc.
- FEF25-75 este debitul maxim în porțiunea mijlocie a expirației, adică 25-75%. Este un indice sensibil al funcției căilor respiratorii mici.



Analiza gazelor din sângele arterial

- Studiile gazelor din sângele arterial (ABG) se fac cu analizoare automate. Ei măsoară concentrația de PO_2 , PCO_2 și H^+ în sângele arterial. Saturația în oxigen și concentrația de bicarbonat pot fi derivate din valorile de mai sus.
- Studiile sunt extrem de utile în gestionarea insuficienței respiratorii, a stării astmatice și a sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS).
- Oxigen alveolar-arterial ($PAO_2 - PaO_2$) sau $P(A-a)O_2$ gradient:
 - Util pentru interpretarea PaO_2 când $PaCO_2$ este anormală, care poate apărea din cauza hipoventilației sau din alte motive.
 - $PAO_2 = FiO_2 \times (P_B - PH_{2O}) - PaCO_2 / R$, unde FiO_2 este fracția de oxigen din aerul inspirat (0,21 dacă se respiră aer), P_B este presiunea barometrică (760 mmHg la nivelul mării), PH_{2O} este presiunea vaporilor de apă (47 mmHg când aerul este saturat cu apă) și R este coeficientul respirator (raportul CO_2), producție la consumul de oxigen și se presupune că este de 0,8). La nivelul mării, $PAO_2 = 150 - (1,25 \times PaCO_2)$.
 - Gradientul normal de oxigen arterial alveolar este $(Vârsta + 10) / 4$. Pentru orice vârstă, acest gradient nu este mai mare de 2^^o mmHg.
 - Un gradient mai mare la o persoană tânără reflectă afectarea oxigenării alveolare.

Capacitate de difuzie

- Capacitatea de difuzie este estimată prin măsurarea absorbției de monoxid de carbon dintr-o singură respirație de aer care conține 0,3% monoxid de carbon și 10% heliu.
- Oferă o estimare a potrivirii ventilației alveolare cu fluxul sanguin pulmonar și nu cu difuzia monoxidului de carbon. De fapt, oferă o estimare a capacității plămânilor de a schimba gaze.

Capacitate de difuzie redusă	Capacitate de difuzie crescută
<ul style="list-style-type: none"> • Boli pulmonare interstițiale • Sarcoidoza • Emfizem • Fumători • Anemie • Boli vasculare pulmonare - embolii pulmonare recurente cronice, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, afectare vasculară pulmonară cu boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu, scleroză sistemică, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obezitate severă • Astm • Policitemie • Hemoragie pulmonară • Șunt intracardiac de la stânga la dreapta

Teste de efort

- Răspunsul cardiac și respirator la exercițiul pe bicicletă sau pe banda de alergare poate fi măsurat.
- Metoda simplă (testul de efort de zi cu zi) este măsurarea distanței pe care pacientul o poate parcurge în 6 minute. În timpul unui test de mers de 6 minute, subiecții sănătoși pot merge de obicei 400-700 de metri.
- Testele de efort sunt utile în detectarea astmului indus de efort și a hipoxemiei la efort și în evaluarea dizabilității datorate bolilor respiratorii.

Q. Definiți insuficiența respiratorie. Descrieți în detaliu cauzele și gestionarea diferitelor tipuri de - insuficiențe respiratorii.

Q. Discutați rolul oxigenoterapiei în insuficiența respiratorie cronică de tip II care complică boala pulmonară obstructivă cronică.

- Insuficiența respiratorie nu este o boală, ci o afecțiune produsă de mai multe boli.
- Insuficiența respiratorie poate rezulta din tulburări ale plămânilor, peretelui toracic, diafragmei, aparatului neuromuscular sau ale sistemului nervos central.
- Se poate dezvolta în câteva minute până la câteva zile când se numește insuficiență respiratorie acută sau se poate dezvolta în câteva săptămâni până la luni când se numește insuficiență respiratorie cronică.
- Luați în considerare insuficiența respiratorie la un pacient cu următoarele caracteristici și măsurați ABG la toți astfel de pacienți.

- | | |
|--------------------------|---|
| • Breathlessness at rest | • Frecvență respiratorie crescută |
| • Central cyanosis | • Somnolență, confuzie sau inconștiență |

Definiție și clasificare

- Insuficiența respiratorie este prezentă când PaO_2 este <60 mmHg (8,0 kPa) și/sau PaCO_2 este >50 mmHg (6,5 kPa). •
 Insuficiența respiratorie de tip I se caracterizează prin PaO_2 scăzută **ȘI** PaCO_2 scăzută sau normală .
 - Hipoxemie acută fără hipercapnie (insuficiență respiratorie acută de tip I)
 Hipoxemie cronică fără hipercapnie (insuficiență respiratorie cronică de tip I)

- Insuficiența respiratorie de tip II se caracterizează prin PaO_2 scăzută și a crescut PaCO_2 .
 Hipoxemie acută cu hipercapnie (insuficiență respiratorie acută de tip II)
 - Hipoxemie cronică cu hipercapnie (insuficiență respiratorie cronică de tip II)
 (Rețineți că hipoxemia este invariabilă în insuficiența respiratorie, dar hipercapnia poate fi prezentă sau nu)
- Tipurile mai puțin frecvente de insuficiență respiratorie sunt tipul III și tipul IV.
 - de tip III apare în perioada perioperatorie și apare din mai multe motive, cum ar fi durerea postoperatorie care duce la respirație superficială, atelectazia care provoacă capacitate reziduală funcțională scăzută și consumul de narcotice care provoacă depresie respiratorie. Tratamentul este prin menținerea posturii verticale, spirometrie stimulativă, kinetoterapie toracică, analgezie postoperatorie și scăderea presiunii intraabdominale.
 - Insuficiența respiratorie de tip IV apare la pacienții cu șoc precum cei cu șoc cardiogen, șoc septic sau șoc hipovolemic. Din cauza șocului, livrarea de oxigen către mușchii respiratori este redusă. În plus, cererea metabolică a organismului este crescută.

Mecanisme care produc insuficiență respiratorie

• Scăderea concentrației de oxigen inspirat Altitudine mare – rău acut de munte, rău de munte cronic	
• Hipoventilație	<p>Diminuarea impulsului ventilator - supradozaj, hipoventilație alveolară primară, accident vascular cerebral</p> <p>Transmiterea neuromusculară afectată - sindromul Guillain-Barre , leziunea nervului frenic, leziunea măduvei spinării, scleroza laterală amiotrofică, miastenia gravis</p> <p>Slăbiciune musculară - miastenia gravis, distrofii musculare, tulburări electrolitice, oboseală a mușchilor respiratori</p> <p>Tulburări ale peretelui toracic - cifoscolioză, spondilită anchilozantă, piept cu zgomot, obezitate severă</p> <p>Tulburări pleurale - pneumotorax, revărsat pleural</p> <p>Boala pulmonară parenchimoasă</p> <p>Obstrucția căilor respiratorii - BPOC, astm bronșic sever acut, corp străin, paralizie a corzilor vocale</p>
• Nepotrivire ventilație-perfuzie (V/Q).	<p>Boala pulmonară interstițială</p> <p>Boala obstructivă a căilor respiratorii - bronșită cronică, emfizem, bronșiectazie, astm</p> <p>Boli alveolare - pneumonie, sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS)</p> <p>Boli vasculare pulmonare - embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară</p> <p>Scăderea debitului cardiac</p>
• Shunt	<p>Șunturi intracardiace de la dreapta la stânga — tetralogia Fallot, sindromul Eisenmenger</p> <p>Șunturi intrapulmonare - șunturi arteriovenoase pulmonare, colaps alveolar, pneumonie, edem pulmonar, hemoragie pulmonară</p>
• Anomalii de difuzie	Boală pulmonară interstițială, SDRA, pneumonii interstițiale

Ventilația alveolară este volumul curent minus spațiul mort înmulțit cu frecvența respiratorie. Prin urmare, hipoventilația poate apărea din cauza volumului curent scăzut, a spațiului mort crescut sau a frecvenței respiratorii reduse. În hipoventilație, PaCO_2 crește în timp ce PaO_2 scade. Gradientul de oxigen alveolar-arterial este normal.

- Nepotrivirea V/Q este cea mai frecventă cauză a hipoxemiei. În nepotrivirea V/Q, administrarea de 100% O_2 va îmbunătăți semnificativ hipoxemia. Gradientul de oxigen alveolar-arterial este crescut.
- Dacă este prezent un șunt, sângele deoxigenat ocolește alveolele ventilate și se amestecă cu sângele oxigenat pentru a provoca hipoxemia. În șunturi, hipoxemia va persista chiar dacă pacientului i se administrează oxigen 100%. Hipercapnia nu este obișnuită și va apărea atunci când fracția de șunt este mai mare de 60%. Gradientul de oxigen alveolar-arterial este crescut.
- Insuficiența difuziei este o cauză mai puțin frecventă a hipoxemiei. Acest lucru se datorează faptului că sângele are suficient timp pentru a se oxigena în timp ce trece prin capilarele pulmonare. Deteriorarea difuziei este observată în bolile pulmonare interstițiale, SDRA și pneumoniile interstițiale, dar cauzele majore ale hipoxemiei în aceste condiții sunt nepotrivirea V/Q și șunturile.
- În insuficiența respiratorie acută, pH-ul sângelui poate scădea sub 7,2, în timp ce în cronică, pH-ul este normal sau ușor redus, iar bicarbonatul este crescut datorită compensației renale. Datorită hipoxemiei asociate, pacientul cu insuficiență respiratorie cronică poate dezvolta policitemie, hipertensiune pulmonară și cor pulmonar.

Insuficiență respiratorie acută de tip I

Cauze comune

- Aceste tulburări au de obicei un debut brusc, adesea la pacienții cu plămâni anterior normali.

- | | |
|--|---------------------|
| • Pneumonie | • Astm acut |
| • Edem pulmonar | • Embolie pulmonară |
| • Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) | • Pneumotorax |

management

- Tratați starea de bază.
- Concentrații mari (4^60%) de oxigen prin mască oronazală.
- Majoritatea pacienților se recuperează cu tratamentul bolii de bază și terapie cu oxigen, dar câțiva pacienți foarte bolnavi pot necesita ventilație artificială.

Insuficiență respiratorie cronică de tip I

Cauze

- | | |
|---|---|
| Boli asociate cu fibroza pulmonară răspândită | • Peretele toracic cronic sau boli neuromusculare |
| Edem pulmonar cronic | • Tromboembolism pulmonar cronic |

management

- Tratamentul cauzelor subiacente ori de câte ori este posibil.
- Terapia cu oxigen, care poate fi intermitentă sau uneori pe termen lung.
- Se poate încerca ventilația artificială, dar, în general, prognosticul este prost.
- Venesecria pentru reducerea hematocritului la pacienții cu policitemie secundară severă.
- Diuretice pentru reducerea edemului periferic.

Cauze ale insuficienței respiratorii acute de tip II

-
- Medicamente deprimante respiratorii precum diazepamul, opiaceele și alcoolul
 - Leziuni ale trunchiului cerebral de la accident vascular cerebral, encefalită și traume
 - Tulburări ale măduvei spinării, nervilor și transmisiei neuromusculare, cum ar fi traumatisme ale coloanei vertebrale, mielita transversală, sindromul GB acut, poliomielita, miastenia gravis și botulismul
 - Tulburări ale mușchilor care afectează mușchii respiratori, cum ar fi polimiozita acută
 - Obstrucție severă a fluxului de aer, cum ar fi astmul acut sever, obstrucția laringiană și traheală, exacerbarea acută a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC)
 - Leziuni toracice care au ca rezultat pneumotorax tensionat, hemotorax masiv și piept cu zgomot
-

management

- Tratatamentul afecțiunii de bază.
- Terapia cu oxigen va fi începută cu 24% oxigen și ajustată în continuare pe baza măsurătorilor în serie ale nivelurilor ABG.
- Îndepărtarea secrețiilor prin tuse sau aspirație bronhoscopică de urgență.
- Bronhodilatatoare în obstrucția severă a fluxului de aer.
- Ventilația asistată (invazivă sau neinvazivă) trebuie luată în considerare în cazuri selectate.

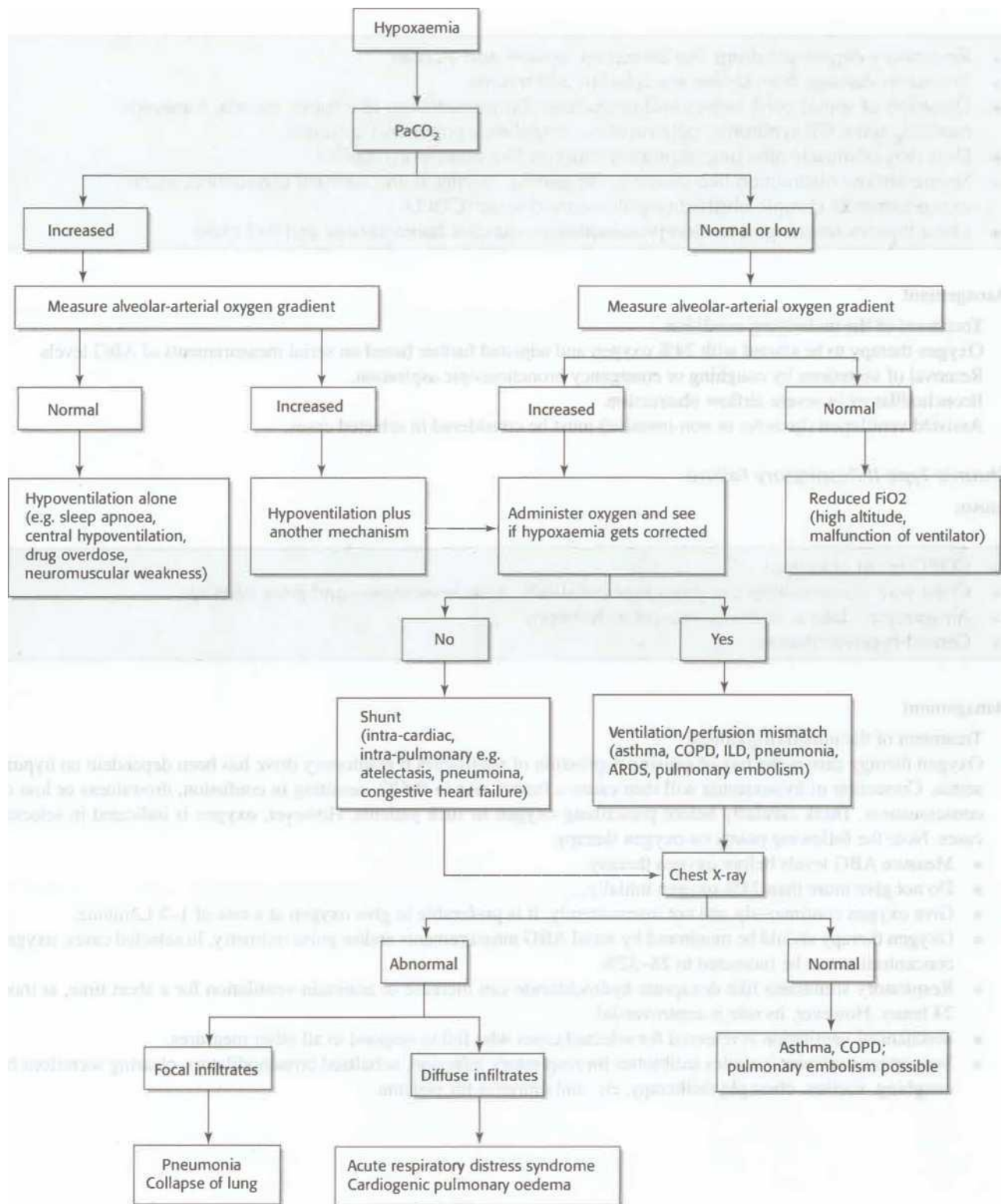
Insuficiență respiratorie cronică de tip II**Cauze**

-
- BPOC (cel mai frecvent)
 - Anomalii ale peretelui toracic, cum ar fi cifoscolioza, slăbiciune musculară și obezitate
 - Scleroza laterală amiotrofică, distrofie musculară
 - Hipoventilație centrală
-

management

- Tratatamentul cauzelor subiacente.
- Terapia cu oxigen prezintă riscul de a provoca deprimarea ventilației dacă impulsul respirator a fost dependent de hipoxemia. Corectarea hipoxemiei va determina apoi o creștere suplimentară a PaCO_2 , care va duce la confuzie, somnolență sau pierderea conștienței. Gândiți-vă bine înainte de a prescrie oxigen unor astfel de pacienți. Cu toate acestea, oxigenul este indicat în cazuri selectate. Rețineți următoarele puncte despre terapia cu oxigen:
 - Măsurați nivelul ABG înainte de terapia cu oxigen.
 - Nu administrați mai mult de 24% oxigen inițial.
 - Oferiți oxigen continuu și nu intermitent. Este de preferat să se dea oxigen la o rată de 1-2 L/minut.
 - Terapia cu oxigen trebuie monitorizată prin măsurători seriale de ABG și/sau pulsoximetrie. În cazuri selectate, concentrația de oxigen poate fi crescută la 28-32%.
 - Stimulantele respiratorii precum clorhidratul de doxapram pot crește sau menține ventilația pentru o perioadă scurtă de timp, cel mult 24 de ore. Cu toate acestea, rolul său este controversat.
 - Ventilația mecanică este rezervată cazurilor selectate care nu răspund la toate celelalte măsuri.
 - Tratatamentul de susținere include antibiotice pentru infecțiile respiratorii, bronhodilatatoare nebulizate, curățarea secrețiilor prin tuse, suctie, fizioterapie toracică etc. și diuretice pentru edem.

Abordarea insuficienței respiratorii



Î. Ce sunt sindroamele de apnee în somn?

Apneea în somn este definită ca o oprire intermitentă a fluxului de aer în nas și gură în timpul somnului. Apneea este definită ca oprirea fluxului de aer timp de cel puțin 10 secunde cu o scădere a saturației de oxigen.

- Hipopeea este o reducere a fluxului de aer la mai puțin de 30% timp de cel puțin 10 secunde, care este urmată de o trezire EEG din somn sau cu o scădere a saturației de oxigen a hemoglobinei cu cel puțin 4%.
- Apneea în somn este de două tipuri:
 - Apneea obstructivă în somn (OSA).
 - Apneea centrală în somn.

Apnee obstructivă în somn (OSA)

- Această afecțiune apare cel mai adesea la bărbații obezi de vârstă mijlocie.
- Hipoxemia intermitentă duce la hiperactivitatea sistemului nervos simpatic, inflamație sistemică și stres oxidativ care duce la disfuncție endotelială și, eventual, la disfuncție metabolică.
- Asociat cu creșterea mortalității și morbidității cardiovasculare și cerebrovasculare. Unele dintre afecțiunile cardiovasculare includ hipertensiune arterială, boli coronariene, aritmii, disecție aortică, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă. De asemenea, crește riscul de sindrom metabolic, diabet zaharat de tip 2 și boală hepatică grasă non-alcoolică.

Factori de risc

<ul style="list-style-type: none"> • Înaintarea în vârstă • Sex (mai frecvent la bărbați) • Obezitate • Fumatul și consumul de alcool 	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalii cranio-faciale (de exemplu, retrognatie, hipertrofie amigdaliană, limbă mărită sau palat moale, os hioid poziționat inferioară, retropoziție maxilar și mandibular) • Boli endocrine (de ex. acromegalie, hipotirodism)
---	---

Fiziopatologia și caracteristicile clinice

- În timpul somnului, apneea urmează obstrucției căilor aeriene superioare din cauza închiderii faringiene.
- Când sunteți treaz, această tendință este depășită de acțiunea de deschidere a mușchilor căilor aeriene superioare - genioglosul și mușchii palatali, care devin hipotonici în timpul somnului.
- Mulți pacienți prezintă de obicei anomalii anatomice ale căilor aeriene superioare, cum ar fi mărirea limbii sau țesutul amigdalian mărit, pereții faringieni laterali și țesutul moale total.
- Apneea duce la hipoxemie și la eforturi respiratorii din ce în ce mai intense până când pacientul învinge rezistența. Combinația dintre efort și stimularea hipoxică centrală trezește pacientul din somn. Aceste treziri sunt atât de scurte încât pacientul rămâne inconștient de ele.
- Acest lucru produce privarea de somn pe timp de noapte cu somnolență în timpul zilei și performanțe intelectuale afectate.
- Mulți pacienți dezvoltă și hipertensiune arterială secundară hipoxemiei cronice.
- Simptomele nocturne sunt uneori evidente pentru pacient, dar în general sunt raportate de un partener de pat. Partenerii de pat vor raporta o încetare bruscă a sforăitului, urmată de un pufnit puternic și reluarea sforăitului.
- Sindromul Pickwickian (cunoscut și sub denumirea de sindrom de hipoventilație al obezității) reprezintă pacienții cu obezitate morbidă ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) care au hipoventilație centrală cronică indusă de somn și dezvoltă somnolență diurnă după excluderea altor tulburări care pot provoca hipoventilație alveolară (afecțiuni pulmonare obstructive sau restrictive severe, boli grave ale peretelui toracic, boli congenitale grave ale peretelui toracic, tulburări severe ale peretelui toracic, sindromul de hipoventilație centrală). Mulți dintre acești pacienți au, de asemenea, OSA, în timp ce câțiva au hipoventilație în somn (o creștere de cel puțin 10 mmHg a PaCO_2 în timpul somnului). Acești pacienți au hipoxemie ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$), hipercapnie ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$), policitemie, hipertensiune pulmonară și insuficiență pe partea dreaptă.

Caracteristici nocturne	Caracteristici de zi
<ul style="list-style-type: none"> • Sforăit puternic • Somn neliniștit • Sufocare nocturnă • A fost martor la apnee • Saliva • Reflux gastro-esofagian • Vise vii • Nocturie 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolență în timpul zilei • Dureri de cap de dimineață • Hipertensiune arterială • Edemul pedalei (din cauza hipertensiunii pulmonare) • Libido redus • Xerostomia

Diagnostic

- În multe cazuri, acest lucru se poate face pe baza unui istoric bun susținut de pulsoximetria care demonstrează scăderea saturației de oxigen în timpul apneei. Există limitări severe ale acestei tehnici, în special incapacitatea de a detecta apnee sau hipopnee care nu sunt asociate cu desaturarea oxigenului. Mai mult, desaturarea nocturnă a oxigenului poate fi legată de hipoventilația în somn fără obstrucția căilor respiratorii superioare, de exemplu BPOC, cifoscolioză severă, distrofie musculară. Astfel, majoritatea pacienților ar necesita evaluare obiectivă și diagnosticare printr-un studiu de somn folosind polisomnografie. Aceasta implică oximetrie, înregistrări directe de la mușchii toracici și abdominali pentru a evalua respirația, electrocardiogramă, electrooculografie (mișcarea ochilor) și electroencefalografie pentru a înregistra modelele de somn și excitare. Indicele apnee-hipopnee (AHI) este calculat prin numărul mediu de apnee și hipopnee pe oră de somn. Diagnosticul de apnee în somn este confirmat dacă $AHI > 5$.
 - OSA-AHI ușoară 5-15
 - OSA moderată -AHI 16-30
 - OSA severă - AHI > 30
- Somnolența în timpul zilei poate fi evaluată prin diferite scale. Una dintre cele mai frecvent utilizate scale este Epworth Sleepiness Scale (ESS).
- Dacă IAH de 40 apare în primele 2 ore, terapia cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) poate fi apoi inițiată pentru a determina necesarul de presiune în scopul tratamentului. Această tehnică este denumită studiu pe noapte (polisomnografie de diagnostic inițială urmată de titrarea CPAP în timpul polisomnografiei în aceeași noapte).

Tratament

- Corectarea cauzelor tratabile (obezitate, acromegalie, hipotiroidă, amigdale sau adenoides mărite) și îndepărtarea oricărui deprimant respiratorii (alcool și sedative).
- Evitarea somnului în decubit dorsal poate fi tot ceea ce este necesar la unii pacienți, în special la cei cu apnee ușoară.
- Dacă acestea eșuează, pacientului trebuie să i se administreze CPAP în timpul somnului. CPAP este inițiată și titrată la nivelul necesar pentru a elimina toate tulburările respiratorii, sforăitul și limitarea fluxului. CPAP menține permeabilitatea căilor aeriene superioare prin crearea unei „atele pneumatice”.
- Ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă (presiune pozitivă nazală binivel sau BiPAP) dacă CPAP nu reușește.
- Aparatele orale pot fi utile la unii pacienți. Aceste dispozitive sunt concepute pentru a avansa mandibula, trăgând astfel structura limbii înainte și deschizând căile respiratorii faringiene.
- În unele cazuri este necesară intervenția chirurgicală (ngoplastia uvulopalatofaringeală). Mărește lumenul faringelui prin rezecția țesutului moale redundant.
- Farmacoterapia:
 - Au fost încercate mai multe medicamente, inclusiv fluoxetină, mirtazapină, protriptilină, clonidină, teofilină, naloxonă, doxapram, oximetazolină aplicare nazală, corticosteroizi inhalatori nazali, acetazolamidă și medroxiprogesteron. Niciuna dintre ele nu s-a dovedit a produce beneficii consistente la pacienții cu SAOS.
 - Modafinilul, un medicament care favorizează trezirea folosit pentru tratarea narcolepsiei, a fost aprobat pentru a trata somnolența excesivă la pacienții adulți cu SAOS, care altfel au o presiune pozitivă a căilor respiratorii.

Apneea centrală de somn

- Caracterizat prin oprirea repetitivă, completă a fluxului de aer și a efortului ventilator în timpul somnului (comparativ cu OSA, în care efortul ventilator persistă).
- Cauzele sunt o apnee centrală de somn congenitală (blestemul lui Ondine) și o varietate de leziuni neurologice care duc la insuficiența sistemului respirator. Mecanismele comune includ:
 - Sindromul de hipoventilație alveolară centrală primară (pacienții au hipoventilație cronică chiar și în timpul zilei, care se agravează în timpul somnului).
 - Etiologie necunoscută.
 - Probabil din cauza chimioresponsivității ridicate a sistemului respirator, astfel încât hipoxiemia semnificativă și hipercapnie se dezvoltă rar în cursul bolii.
- Apneea se încheie cu o respirație abruptă și mare. Somnolența diurnă este mai puțin frecventă decât cea în OSA.
- Altitudine mare.
- Accident vascular cerebral, tumori și boli neurodegenerative (de exemplu boala Parkinson și atrofia multisistem).
- Insuficiență ventriculară stângă:
 - Asociat cu respirația Cheyne-Stokes.

- Asociat cu prezența a cel puțin 10 apnee și hipopnee centrale pe oră de somn în care hipopneea are un model crescendo-decrescendo al volumului curent însoțit de treziri frecvente din somn.

• **Tratament:**

- Administrarea de oxigen în timpul somnului.
- Acetazolamida și teofilina pot fi încercate, deși efectul este modest.
- CPAP nazal.
- Ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă (presiune nazală pozitivă binivel) la pacienții care nu răspund la CPAP.
- Tratamentul insuficienței cardiace congestive.
- 13-blocante utili în apneea centrală în somn asociată cu insuficiența cardiacă congestivă.

Î. Care sunt indicațiile terapeutice comune ale terapiei cu oxigen în practica clinică? Adăugați o notă despre pericolele terapiei cu oxigen.

Indicații terapeutice

• Edem pulmonar	• Atacul acut de astm bronșic
• BPOC	• SDRA
• Paralizie respiratorie	• Infecții anaerobe
• Pentru a preveni dezvoltarea pulmonară severă hipertensiune arterială	• Altitudine mare

Pericole ale terapiei cu oxigen

- CO₂ narcoza apare atunci când se administrează concentrații mari de oxigen la pacienții cu insuficiență ventilatorie, care sunt dependenți de impulsul hipoxic, de exemplu BPOC.
- Epilepsie idiopatică.
- Complicații pulmonare:
 - Iritarea căilor respiratorii
 - Edem pulmonar
 - **SDRA**
 - Consolidare
 - Scăderea progresivă a complianței pulmonare, ducând în cele din urmă la fibroză.
- La prematuri și nou-născuți:
 - Fibroplazie retrolentală și orbire
 - Displazia bronhopulmonară.

Tehnici de administrare

- Frația de oxigen inspirat (FiO₂) în timpul inhalării oxigenului 100% depinde de rata fluxului de oxigen și de ventilația pe minut a pacientului.

Măști cu oxigen

- Acestea sunt concepute pentru a produce o concentrație inspirată ridicată cu FiO₂ variind de la 35% la 60% la debite de 10-15 L/minut.
- FiO₂ poate fi controlat folosind ventimascs unde debitul este menținut constant.
- O mască fără respirație are un rezervor de oxigen și poate furniza FiO₂ de 95%. Are o supapă unidirecțională care nu permite reinhalarea aerului expirat.

Canule nazale

- Canulele duble se potrivesc în nări și nu interferează cu mâncatul, băutul și purtarea ochelarilor. Este util în special în terapia cu oxigen pe termen lung.

- Canula Nasla poate furniza FiO_2 de 25% până la 40% în funcție de debitul. Un debit >4 L/minut este slab tolerat.

Humidification

- Oxigenul este umidificat, fie prin trecerea lui peste apă caldă, fie printr-un nebulizator. Când sunt folosite măști, trebuie folosit doar oxigen umidificat.

Prin tubul endotraheal

- Când un pacient nu poate menține o ventilație adecvată folosind canulă și mască, este necesară intubarea endotraheală pentru administrarea de oxigen.

Q. Descrieți sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS)

Î. Ce edem pulmonar necardiogen?

- Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) este o boală gravă caracterizată prin afectarea epitelului alveolar și a endoteliului capilar pulmonar. Spațiile alveolare devin inundate cu lichid de edem cu conținut ridicat de proteine. Termenul „leziune pulmonară acută (ALI)” nu mai este folosit.
- Edemul pulmonar non-cardiogen este apariția edemului pulmonar datorat diferitelor tulburări în care factori, alții decât presiunea capilară pulmonară crescută, sunt responsabili pentru acumularea de proteine și lichid în alveole. SDRA este o formă de edem pulmonar necardiogen. Altele includ edem pulmonar de mare altitudine, toxicitate cu salicilat, edem pulmonar neurogen și edem pulmonar de reexpansiune. În practică, termenii SDRA și edem pulmonar necardiogen sunt folosiți în mod interschimbabil.

Definiție

definiția Berlinului

- Debut în decurs de o săptămână de la o insultă clinică cunoscută sau de la noi/agravarea simptomelor respiratorii
- Presiunea parțială a oxigenului arterial la FiO_2 raport ≥ 300 mmHg, indiferent de PEEP
- Infiltratele pulmonare bilaterale pe radiografie toracică nu sunt pe deplin explicate prin efuzii, colaps lobar/plămân sau noduli
- Insuficiența respiratorie nu este pe deplin explicată prin insuficiență cardiacă sau supraîncărcare cu lichide; necesită o evaluare obiectivă (de exemplu, ecocardiografie) pentru a exclude edem hidrostatic dacă nu există niciun factor de risc.

Etiologia SDRA

- Apare din cauza unei boli pulmonare primare sau secundar unui număr de procese boli sistemice.

Cauze comune ale SDRA

• Infecții pulmonare	Virale, bacteriene, fungice, <i>Pneumocystis jiroveci</i> , Mycoplasma
• Aspirație	Vărsături, apă (aproape de înec)
• Inhalare	Amoniac, clor, dioxid de azot, ozon, oxigen, fum
• Supradozaj de narcotice	Heroină, metadonă, morfină, dextropropoxifen
• Droguri non-narcotice	Barbiturice, tiazide, nitrofurantoină
• Tulburări sistemice	Șoc, sepsis, uremie, eclampsie
• Tulburări de sânge	DIC, transfuzie de produse sanguine, purpură trombocitopenică, transfuzie masivă de sânge
• Embolii pulmonari	Grăsime, aer, lichid amniotic
• Diverse	Pancreatită acută, ICP crescută, bypass cardiopulmonar, traumatism sever cu șoc, sindromul Goodpasture, LES

Fiziopatologia

- Legat de alterarea permeabilității capilare pulmonare și a capacității de difuzie alveolară, precum și de șuntul intrapulmonar crescut (datorită vasodilatației pulmonare în regiunile pulmonare neventilate și vasoconstricției în zonele ventilate).
- ARDS poate fi împărțit în trei faze histopatologice:
 - Faza exudativă (1-3 zile) se caracterizează prin afectare difuză alveolară cu necroză a majorității pneumocitelor de tip I, leziuni microvasculare difuze și aflus de celule inflamatorii care inițiază și amplifică răspunsul inflamator. Răspunsurile celulare includ expresia moleculelor de adeziune endotelială, precum și marginea și migrarea neutrofililor. Alte răspunsuri includ eliberarea de citokine, mediatori lipidici, proteaze, oxidanți, factori de creștere, oxid nitric și factor nuclear-KB (NF-κB). Anomaliile cascadei de coagulare sunt caracteristice în SDRA, cu un dezechilibru atât în factorii pro și anticoagulante.
 - Faza proliferativă (3-7 zile) se caracterizează prin inflamație interstițială proeminentă și fibroză precocă.
 - Faza fibrotică are loc în unele cazuri și se caracterizează prin proliferarea fibroblastelor care duc la fibroză pulmonară.
- Manifestările sistemice sunt frecvente datorită condițiilor de declanșare subiacente, precum și eliberării diferitelor citokine [inclusiv interleukina-1 (IL-1), IL-6 și factorul de necroză tumorală (TNF)].
- Poate apărea sindromul de disfuncție multiorganică (MODS).
- Consecința fiziopatologică majoră a edemului la pacienții cu SDRA este alterarea schimbului de gaze cu șunt intrapulmonar, care se manifestă ca hipoxemie profundă.

Caracteristici clinice

- Aproximativ 50% dintre pacienții care dezvoltă SDRA fac acest lucru în 24 de ore de la evenimentul instigator.
- Cel mai precoce semn este tahipneea, urmată la scurt timp de dispnee. Se pot auzi câteva crepitații inspiratorii fine.
- Odată cu progresia, pacientul devine cianotic, mai dispneic și mai tahipneic. Crepitațiile sunt mai proeminente și se aud în ambele câmpuri pulmonare, în special în zonele bazale. Se pot auzi zgomote respiratorii tubulare.
- Odată cu progresia ulterioară, hipotensiunea arterială și agravarea anomaliilor gazelor din sânge duc la moarte.

Investigații

- Radiografie toracică:
 - În stadiile incipiente, radiografia toracică poate fi normală sau poate demonstra infiltrate interstițiale împrăștiate minime.
 - Mai târziu, apar infiltrate interstițiale și alveolare bilaterale difuze, extinse (umbrire „pufoasă” sau „moale”). Acestea sunt localizate mai mult la periferia plămânilor.
 - Bronhogramele cu aer sunt mai frecvent observate în comparație cu edemul pulmonar cardiac.
 - Dimensiunea cardiacă este normală.
 - Cardiomegalia, devierea vasculară bilaterală a lobului superior și efuziunile sunt mai sugestive pentru insuficiență cardiacă decât SDRA.
- Analiza ABG:
 - În stadiile incipiente, singura anomalie este hipoxemia ușoară (PaO_2 scăzută). Pe măsură ce boala progresează, hipoxemia se agravează și apare hipercapnia.
 - În stadiile târzii, apare hipoxemie severă (PaO_2 scăzută) și hipercapnie severă (PaCO_2 ridicată).

Severitatea SDRA (pe baza raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

Definiția severității

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ușoară = > 200 până la <300 mmHg cu PEEP sau CPAP ≥ 5 cm de H_2O
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ moderat = > 100 până la <200 mmHg cu PEEP ≥ 5 cm de H_2O
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ severă = < 100 mmHg cu PEEP ≥ 5 cm de H_2O

5 cm de H₂O

- scanare CT:
 - Caracteristicile predominante ale SDRA sunt consolidarea difuză cu bronhोगrame aeriene, bule, revărsări pleurale, pneumomediastin și pneumotorax.
 - Mai târziu, chisturile pulmonare pot fi evidente.

management

- Îngrijire de susținere:
 - Tratatamentul cauzei de bază.
 - Evitarea leziunilor pulmonare secundare, cum ar fi aspirația, barotrauma, infecțiile nosocomiale sau toxicitatea oxigenului.
 - Menținerea unei eliberări adecvate de oxigen către organele terminale prin „minimizarea ratei metabolice și optimizarea funcției cardiovasculare și a echilibrului fluidelor corporale”.
 - Suport nutrițional.
- Corectarea hipoxemiei:
 - Inițial, hipoxemia poate fi corectată cu oxigen suplimentar.
 - La majoritatea pacienților, hipoxia este progresivă și pacientul necesită adesea intubație și ventilație mecanică cu volum curent scăzut (5-7 ml/kg) și presiune finală expiratorie pozitivă (PEEP) între 5 și 20 cm de H₂O. Această strategie se numește ventilație de protecție pulmonară. PEEP ajută la redistribuirea fluxului sanguin capilar, rezultând o potrivire îmbunătățită a ventilației-perfuziei (V/Q) și recrutarea alveolelor prăbușite anterior și prevenirea colapsului lor în timpul expirației.
 - În ARDS sever ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg), s-a dovedit că ventilația în poziție culcat îmbunătățește oxigenarea.
 - În timp ce pe ventilatorul mecanic, concentrația de oxigen inspirat trebuie menținută cât mai scăzută posibil, scopul fiind menținerea saturației de oxigen peste 90%.
 - Hipercapnia permisivă este o strategie de protejare a plămânilor. O creștere treptată și modestă a PaCO_2 (50-75 mmHg) cu un grad rezonabil de acidoză (pH de 7,2-7,3) se realizează prin ajustarea volumului curent și a frecvenței respiratorii.
- Optimizați perfuzia sistemică prin utilizarea judicioasă a fluidelor (strategie conservatoare a fluidelor odată ce șocul este corectat), vasopresoare, agenți inotropi și PEEP.
- Tratați pneumonia și alte infecții.
- Terapia profilactică de rutină a ulcerului de stres.
- Rolul steroizilor este controversat. Tratatamentul cu doze mici de glucocorticoizi în ARDS precoce, nu ARDS persistent, poate fi asociat cu reducerea duratei ventilației mecanice și a duratei șederii în UTI, dar fără efect asupra mortalității.
- Terapii experimentale:
 - Inhalarea de oxid nitric deoarece este un vasodilatator puternic care îmbunătățește fluxul de sânge în zonele bine ventilate.
 - Ventilație lichidă prin umplerea plămânilor cu un perfluorocarbon, un fluid cu tensiune superficială scăzută, cu o mare afinitate pentru oxigen și CO_2 .
 - Ventilație de înaltă frecvență — ventilație cu o rată mare (180-900/minut).
 - Ventilație cu raport invers (raport inspirație:expirație de 1:1 până la 3:1).
 - Oxigenarea sângelui prin membrană extracorporală - folosind membrane externe pentru oxigenare și îndepărtarea CO_2 din sânge.

Î. Discuții despre ventilația neinvazivă.

- Ventilația mecanică poate fi asigurată fie prin intubație endotraheală (ventilație invazivă), fie printr-o mască specială (ventilație non-invazivă).

Ventilație non-invazivă (VNI)

- Este necesară o mască strânsă pe toată fața sau nazală.
- Folosit pentru a furniza fie ventilație cu presiune pozitivă continuă (CPAP) fie ventilație cu presiune pozitivă binivel (BiPAP-niveluri diferite de presiuni pozitive în timpul inspirației și expirației) atunci când este nevoie

de asistență ventilatorie, așa cum este indicat de simptome precum dispneea agravată, acidoză respiratorie acută și oxigenare agravată.

- CPAP se aplică printr-o mască de față sau o mască nazală. În timpul CPAP, presiunea mai mare decât presiunea atmosferică este aplicată continuu căilor respiratorii. Utilizarea evită colapsul căilor respiratorii după expirare, menținând astfel alveolele deschise. Cu CPAP, nu există nicio descărcare a mușchilor inspiratori; de fapt, ventilația curentă este complet dependentă de mușchii respiratori. BiPAP, pe de altă parte, aplică o presiune în timpul fazei inspiratorii mai mare decât presiunea aplicată în timpul expirației. Astfel, BiPAP descarcă mușchii respiratori și poate oferi suport respirator complet.
- CPAP este utilă la pacienții fără dificultăți ventilatorii care necesită PEEP pentru a sprijini oxigenarea. De asemenea, este util în etapele finale ale înțărării, atunci când pacienții sunt observați fără suport ventilator. De asemenea, este utilizat la pacienții cu SAOS.
- Pacientul trebuie să fie cooperant și stabil din punct de vedere medical pentru VNI.
- Indicațiile frecvente includ exacerbaria acută a BPOC, insuficiența cardiacă congestivă și apneea obstructivă în somn.

Indicații pentru ventilația non-invazivă

-
- Creșterea dispneei - moderată până la severă
 - Tahipnee (>24 respirații pe minut în boala obstructivă, >30 respirații pe minut în boala pulmonară restrictivă)
 - Semne ale intensificării efortului respirator, utilizarea mușchilor accesorii și paradoxul abdominal
 - Acut sau acut la insuficiență ventilatorie cronică ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, $\text{pH} < 7,35$)
 - Hipoxemie ($\text{PaO}_2 : \text{FiO}_2$ raport <200 mmHg)
-

Contraindicații pentru ventilația non-invazivă

-
- Hipoxemie severă ($\text{PaO}_2 : \text{FiO}_2$ raport <75)
 - Acidemie severă
 - Insuficiență multiorganică
 - Obstrucția căilor aeriene superioare
 - Anomalii anatomice care interferează cu livrarea de gaz (de exemplu arsuri faciale și traumatisme)
 - Stop respirator
 - Stop cardiac și instabilitate hemodinamică sau cardiacă
 - Pacient necooperant
 - Encefalopatie cu incapacitatea de a proteja căile respiratorii și risc ridicat de aspirație
 - Risc crescut de aspirație: secreții abundente, vărsături sau sângerări gastro-intestinale severe
 - Chirurgie recentă a căilor respiratorii sau gastro-intestinale
 - Incapacitatea de a se potrivi masca
-

Î. Discuțați despre etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul gripei sezoniere.

Etiologie

- Virusurile gripale de tip A și tip B aparțin grupului de mixovirusuri (virusuri ARN).
- Hemaglutinina și neuraminidaza sunt determinanții antigenici majori ai virusurilor gripale A. Există 16 hemag glutinină (H1 la H16) și 9 tipuri de neuraminidaze (N1 la N9).
- Din 1977, tulpinile circulante de gripă sezonieră A au fost în principal din subtipurile H1N1 și H3N2.
- Hemaglutinina mediază atașarea și intrarea virusului în celulele gazdă. Este, de asemenea, principala țintă virală a imunității umorale protectoare prin anticorpi neutralizanți.

- Neuraminidaza facilitează răspândirea virionilor în gazdă și este ținta inhibitorilor neuraminidazei.
- Proteina M2 este o proteină transmembranară a canalului de protoni responsabilă de acidificarea virionului pentru a permite replicarea.
- Imunitatea după infecție este specifică tipului și de scurtă durată.
- Modificări antigenice minore apar periodic fie în componenta hemaglutinină, fie în componenta neuraminidază sau în ambele. Acest fenomen se numește deriva antigenică. Introduce viruși care sunt suficient de diferiți de tulpinile precedente și imunitatea dobândită anterior nu este pe deplin eficientă împotriva acestora. Această „derire” contribuie la epidemiile sezoniere anuale și stă la baza schimbării anuale a formulărilor de vaccin.
- Schimbarea antigenică are ca rezultat un virus cu caracter antigenic distinct la care majoritatea sau toată populația este - susceptibilă. În general, astfel de schimbări au loc la fiecare câteva decenii și stau la baza pandemiilor de gripă.
- Virusurile gripale infectează și alte specii, inclusiv păsările și porcii. Uneori, aceste tulpini de animale infectează oamenii și se răspândesc de la o persoană la alta.
- Virusurile gripale B suferă, de asemenea, mutații periodice, dar mai puțin dramatice; ele derivă, dar nu se schimbă și, prin urmare, sunt asociate cu epidemiile sezoniere, dar nu și cu pandemiile.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație este de 1-2 zile.
- Manifestările clinice sunt febră cu debut brusc (poate lipsi la sugari, pacienți vârstnici sau pacienți imunodeprimați), cefalee, dureri și dureri generalizate, anorexie, greață, vărsături și o tuse aspră neproductivă. Robinetele sunt hiperemice, iar pieptul este de obicei clar.
- În cazurile necomplicate, simptomele dispar în 3-5 zile.

Investigații

- leucopenie.
- Izolarea virusului din aspiratul nazofaringian.
- Teste serologice pentru anticorpi specifici.

Complicații

- Traheită, bronșită, bronșiolită și bronhopneumonie (pneumonie gripală primară).
- Pneumonie bacteriană secundară.
- Exacerbarea astmului și BPOC subiacent.
- Miocardită, agravarea insuficienței cardiace congestive subiacente și a bolii coronariene.
- Encefalită, encefalopatie demielinizantă postgripală, neuropatie periferică miozită.
- Astenie și depresie postgripală.

management

- Repaus la pat până ce febra scade.
- Paracetamol 0,5-1 g la fiecare 6 ore.
- Aspirina trebuie evitată, în special la adolescenți și copii, din cauza asocierii sale cu sindromul Reye.
- În infecția cu gripă A, amantadina (100 mg de două ori pe zi) sau rimantadina (100 mg de două ori pe zi) timp de 3-5 zile reduce durata medie a bolii cu 1 zi. Ambii sunt inhibitori M2. Efectele secundare majore includ reacții adverse ale sistemului nervos central (confuzie, dezorientare, modificări ale dispoziției, tulburări de memorie, iluzii, coșmaruri, ataxie, tremor, vorbire tulbură, tulburări de vedere și delir), tulburări gastro-intestinale și efecte anti-muscarinice.
- Oseltamivir și zanami vir (inhibitori de neuraminidază) au fost aprobate pentru tratamentul gripei A și B. Ambele sunt la fel de eficiente în reducerea simptomelor și a duratei bolii atunci când sunt luate în decurs de 48 de ore de la debutul simptomelor. Oseltamivir este administrat în doză de 75 mg de două ori pe zi, în timp ce zanamivir este administrat prin inhalare orală de pulbere uscată în doză de 10 mg de două ori pe zi.
- Tratamentul specific al complicațiilor.

Prevenirea

Vaccinare

- Vaccinarea specifică oferă o protecție de 70%.
- Sunt disponibile două tipuri de vaccinuri împotriva gripei sezoniere: vaccin trivalent inactivat (injectabil) și vaccin gripal viu atenuat (spray nazal). Ambele vaccinuri conțin trei tulpini de gripă: un virus H3N2, un virus H1N1 (sezonier) și un virus gripal B. Compoziția vaccinului este ajustată anual.
- Vaccinarea anuală de iarnă este recomandată pacienților cu boală cronică pulmonară, cardiacă sau renală.
- Vaccinul antigripal viu atenuat este aprobat numai pentru persoanele sănătoase, care nu sunt însărcinate, cu vârsta cuprinsă între 2 și 49 de ani. Vaccinul inactivat este aprobat pentru utilizare la toate persoanele cu vârsta mai mare de 6 luni. Ambele vaccinuri sunt produse printr-un proces care utilizează ouă de găină, iar alergia la ouă este o contraindicație pentru oricare dintre vaccinuri.
- Vaccinul viu atenuat nu trebuie administrat persoanelor cu astm bronșic, boală reactivă a căilor respiratorii sau alte afecțiuni cardiopulmonare cronice. De asemenea, este contraindicat persoanelor cu alte afecțiuni medicale, cum ar fi diabet zaharat, disfuncție renală, hemoglobinopatii sau deficiența imunitară. Alte contraindicații includ femeile însărcinate și cele care primesc medicamente antivirale active împotriva gripei.

Droguri

- Amantadina și rimantadina sunt utile pentru profilaxia gripei A.
- Oseltamivirul și zanamivirul sunt utile în profilaxia gripei A și B.

Î. Discutați pe scurt despre gripa porcină (gripa H1 N1) și prevenirea pandemiei de gripă umană.

- Pandemia de gripă etichetată ca gripă H1N1 sau gripă porcină a fost raportată pentru prima dată în martie 2009 din Mexic și apoi s-a răspândit la nivel global. În prezent, gripa H1N1 este în fază post-pandemică. Ulterior, activitatea gripei în lume a scăzut.
- În ciuda denumirii sale H1N1, tulpina aflată în circulație în prezent, care pare să fi avut originea la porc (porc) este complet diferită de tulpinile H1N1 de gripă sezonieră și, astfel, a declanșat o pandemie. Are structura genetică rezultată din reasortarea genelor de la patru virusuri gripale, adică gripa porcină nord-americană, gripa porcină din Asia/Europa, gripa umană și gripa aviară (non-H5). Resortarea este atunci când 2 sau mai mulți viruși infectează aceeași celulă gazdă și apoi schimbă gene în timpul replicării. Noul virion are segmente de gene din fiecare virus părinte.
- Spre deosebire de epidemiile anuale din lunile cu vreme rece, pandemiile pot începe și pot persista în lunile mai calde. Morbiditatea și mortalitatea variază în funcție de virulența tulpinii pandemice și pot afecta indivizi tineri și sănătoși. În actuala pandemie de H1N1, mortalitatea și morbiditatea sunt mai mici în comparație cu gripa sezonieră.
- Deși gripa obișnuită este cea mai gravă la persoanele în vârstă, noua H1N1 pare să afecteze persoanele mai tinere decât persoanele în vârstă.
- În prezent, tulpina H1N1 circulă împreună cu virusurile gripale sezoniere tipice și alte virusuri gripale sezoniere în cadrul populației umane.

Transmitere

- La fel ca gripa sezonieră, se crede că H1N1 este transmisibil prin trei căi: expunerea de contact (când o mână contaminată este expusă membranelor faciale), expunerea la pulverizare cu picături (când picăturile infecțioase sunt proiectate pe membranele mucoase) și expunerea în aer (prin inhalarea particulelor infecțioase din aer).
- Spre deosebire de alte virusuri gripale de tip A care sunt transmise prin nuclee mici de picături, virusul H1N1 este de obicei transmis prin picături respiratorii cu particule mari și, prin urmare, necesită o distanță de mai puțin de 6 metri între sursă și persoana susceptibilă pentru a fi prezent pentru răspândirea eficientă.
- Posibilitatea transmiterii indirecte de la fomite și suprafețele contaminate este posibilă și, prin urmare, toate fluidele corporale (de exemplu scaunul și secrețiile respiratorii) sunt potențial infecțioase.
- Persoanele infectate încep să elimine virusul cu 1 zi înainte de apariția simptomelor și îl elimină cel puțin până când simptomele dispar. Copiii și adulții mai tineri pot elimina virusul timp de 10 sau mai multe zile, iar persoanele imunodeprimăte pot elimina virusul timp de săptămâni.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație pentru virusul H1N1 a fost estimată a fi între 1 și 7 zile, similară cu cea a gripei sezoniere.
- De obicei, pacienții prezintă o boală ușoară caracterizată prin febră (cel puțin 100,4 ° F), tuse și mialgii.
- Diareea apoasă este frecventă în infecția cu H1N1.
- Majoritatea pacienților se recuperează cu tratament simptomatic.
- Unele cazuri pot dezvolta un curs sever, rapid progresiv. Acești pacienți dezvoltă dispnee, cianoză, hemoptizie, dureri în piept, confuzie și hipotensiune arterială. Suportul ventilator este adesea necesar la acești pacienți.

Complicații

- Similar cu cele ale gripei sezoniere (menționate mai sus).

Grupuri cu risc ridicat de complicații legate de gripă

- Copii <5 ani
 - Adulți 2::65 ani
 - Femei care sunt însărcinate sau postpartum (în termen de 2 săptămâni de la naștere)
 - Persoane cu anumite afecțiuni medicale cronice (astm, BPOC, boli cardiace, hematologice, hepatice, neurologice și metabolice)
 - pacienții imunosupresivi
 - Adolescenți <19 ani care primesc terapie pe termen lung cu aspirină
-

Diagnostic

Definiții de caz

- Acestea sunt utilizate în scopul raportării.
- Un caz suspect de infecție cu virus H1N1 este definit ca o persoană cu boală respiratorie febrilă acută (febră 2:: 3 8 ° C) cu debut:
 - în termen de 7 zile de la contactul strâns cu o persoană care este un caz confirmat de infecție cu virusul gripal H1N1 sau
 - în termen de 7 zile de la călătorie în zonele în care există unul sau mai multe cazuri confirmate de gripă H1N1 sau
 - rezidă într-o comunitate în care există unul sau mai multe cazuri confirmate de gripă H1N1.
- Un caz probabil de infecție cu virusul gripal H1N1 este definit ca o persoană cu o boală respiratorie febrilă acută care:
 - este pozitiv pentru gripa A, dar nesubtipabil pentru H1 și H3 prin reacția în lanț a polimerazei în timp real (RT-PCR) sau reactivii utilizați pentru a detecta infecția cu virus gripal sezonier sau
 - este pozitiv pentru gripa A printr-un test rapid de gripă sau un test de imunofluorescență gripală (IFA) și îndeplinește criteriile pentru un caz suspectat sau
 - persoană cu o boală compatibilă clinic, care a murit din cauza unei boli respiratorii acute inexplicabile, care este considerată a fi legată din punct de vedere epidemiologic de un caz probabil sau confirmat.
- Un caz confirmat de infecție cu virusul gripal H1N1 este definit ca o persoană cu o boală respiratorie febrilă acută și cu infecție cu virusul gripal H1N1 confirmată de laborator prin unul sau mai multe dintre următoarele teste:
 - RT-PCR sau
 - Cultura virală sau
 - Creșterea de patru ori a anticorpilor de neutralizare specifici virusului H1N1.

Teste de diagnosticare

- Pentru diagnosticarea infecției gripale H1N1, în general, specimenul respirator ar trebui recoltat în primele 4 până la 5 zile de boală. Cu toate acestea, unele persoane, în special copiii, pot elimina virusul timp de 10 zile sau mai mult.
- Probele respiratorii preferate includ tampon sau aspirat nazofaringian sau tampon orofaringian. La pacienții intubați, trebuie obținute aspirate endotraheale sau lavaj bronhoalveolar (BAL).

- Probele clinice trebuie transportate pe gheață carbonică.
- Testele de laborator disponibile includ:
 - Teste rapide cu antigen: nu sunt la fel de sensibile ca alte teste disponibile; nu face diferența între diferitele tipuri de virusuri gripale A. Detectează antigenul nucleoproteic viral gripal și poate oferi rezultate în 30 de minute.
 - PCR cu transcripție inversă în timp real.
 - Izolarea virusului.
 - Creșterea de patru ori a anticorpilor de neutralizare specifici virusului gripal H1N1.
 - Alte teste: Testele hematologice și biochimice pot sugera leucopenie, lactat dehidrogenază și creatin kinazei crescute.
 - La pacienții grav bolnavi pot fi observate anomalii ale radiografiei toracice.

Tratament

Terapia cu medicamente

- Rezistența la medicamente la amantadină și rimantadină a fost raportată pe scară largă și acești agenți nu sunt recomandați pentru gripa H1N1.
- Oseltamivir și zanamivir, care inhibă eliberarea virală din celule, sunt eficiente, dar numai dacă acești agenți sunt utilizați în primele 48 de ore de boală. Cu toate acestea, tratamentul este în general bine tolerat și, chiar dacă este început târziu, se poate îmbunătăți la pacienții critici sau cu risc ridicat.
- Oseltamivirul este recomandat la o doză de 75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile (pentru tratament) sau 75 mg zilnic timp de 7-10 zile (pentru profilaxia post-expunere). Poate provoca greață și vărsături, rareori confuzie, halucinații și autovătămare.
- Zanamavir este recomandat la 2 inhalări (10 mg) de două ori pe zi pentru perioade similare. Este aprobat numai pentru cei cu boli pulmonare sau cardiovasculare subiacente.
- Perami vir, un alt inhibitor de neuro - minidază, este în curs de studii clinice. Se administrează intravenos și poate fi util pentru pacienții grav bolnavi.

Terapie de sprijin

- Fluide intravenoase.
- Nutriția parentală.
- Oxigenoterapia/suport ventilator.
- Antibiotice pentru infecția secundară.
- Vasopresoare pentru șoc.
- Paracetamol pentru febră, mialgie și cefalee.
- Evitați fumatul.
- Pentru dureri în gât, curs scurt de decongestionante topice, picături nazale saline, pastile pentru gât și inhalare de abur.
- Aspirina este strict contraindicată la orice pacient cu gripă datorită potențialului său de a provoca sindromul Reye.

Prevenirea

Măsuri generale

- Evitați contactul strâns cu persoanele care suferă de boli respiratorii.
- Persoanele bolnave trebuie să păstreze distanța față de ceilalți. Când persoana bolnavă se află la mai puțin de 6 metri de ceilalți acasă, persoana bolnavă trebuie să poarte o mască de față, dacă este disponibilă, o batistă sau șervețele.
- Persoanele care dezvoltă o boală asemănătoare gripei (febră fie cu tuse, fie cu dureri în gât) ar trebui să fie încurajate să rămână acasă timp de 7 zile după debutul bolii sau cel puțin 24 de ore după ce simptomele s-au rezolvat, oricare dintre acestea este mai lungă. Aceste persoane ar trebui să contacteze furnizorii lor de asistență medicală pentru a raporta boala prin telefon sau prin alte mijloace de la distanță înainte de a solicita îngrijiri la o clinică sau un spital. Dacă persoanele bolnave trebuie să intre în comunitate (de exemplu, pentru a solicita îngrijiri medicale), acestea ar trebui să poarte o mască de față pentru a reduce riscul de răspândire a virusului în comunitate. Dacă o mască de față nu este disponibilă, persoanele bolnave care trebuie să intre în comunitate ar trebui să folosească o batistă sau șervețele pentru a acoperi orice tuse și strănut.
- Acoperiți-vă gura și nasul cu un șervețel sau o batistă când tușiți sau strănuți.
- Dacă nu există șervețele sau batistă, evitați curățarea nasului cu mâinile; curățați în schimb cu manșeta cămășii sau a hainelor.
- Se recomandă spălarea frecventă a mâinilor cu săpun sau spălare pe mâini pe bază de alcool (care conține cel puțin 60% alcool). Spălarea meticuloasă a mâinilor rămâne piatra de temelie a controlului eficient al infecțiilor. Mâinile trebuie spălate cu

apă și săpun timp de 20 de secunde sau mai mult sau frecate cu gel alcoolic, acordând o atenție deosebită tehnicii pentru a vă asigura că toate zonele mâinilor și antebrățelor sunt curate. Zonele ratate frecvent sunt spațiile web și vârful degetelor.

- Persoanele care au dificultăți de respirație sau dificultăți de respirație trebuie să solicite imediat asistență medicală și să se prezinte la spitalul din apropiere.
- Persoanele de contact din gospodărie care sunt bine ar trebui să rămână acasă la cel mai timpuriu semn de boală.
- Lucrătorii din domeniul sănătății care ar putea intra în contact cu pacienții cu gripă ar trebui să folosească măști respiratorii pentru particule N95.

Profilaxia medicamentelor

Indicații

- Toți contactele apropiate ale pacienților au nevoie de profilaxie medicamentoasă. Contactele apropiate includ contactele casnice/sociale, la locul de muncă sau la școală, care au avut contact cu pacientul la o distanță sub 6 picioare.
- Tot personalul medical care intră în contact cu cazuri suspecte, probabile sau confirmate.

Medicamente și dozare

- Oseltamivirul este medicamentul de elecție. Profilaxia asigurată până la 10 zile după ultima expunere (perioada maximă de 6 săptămâni). Doza este:
 - Sugari <3 luni - nu este recomandat
 - Sugari 3-5 luni: 20 mg OD
 - Sugari 6-11 luni: 25 mg OD
 - Vârsta peste 1 an:
 - Greutate < 15 kg: 30 mg OD
 - Greutate 15-23 kg: 45 mg OD
 - Greutate 24-40 kg: 60 mg OD
 - Greutate ≥ 40 kg: 75 mg OD.

Vaccinuri

- Vaccinurile pe bază de ouă, inactivate și vii atenuate (utilizate intranazal) sunt disponibile în India.
- Vaccinurile inactivate pot fi utilizate la o persoană cu vârsta peste 6 luni. Nu se administrează dacă persoana este alergică la ouă.
- Vaccinul viu atenuat este destinat persoanelor din grupa de vârstă 3-50 de ani și nu este destinat femeilor însărcinate și celor cu afecțiuni imunodeprimare.
- Nu se așteaptă ca vaccinurile împotriva gripei pandemice să ofere protecție împotriva altor virusuri gripale.
- Vaccinul devine eficient la aproximativ 14 zile de la vaccinare.
- Grupurile considerate a fi prioritare pentru a primi vaccinare profilactică cu vaccin inactivat sunt indicate în cutie.

-
- Femeile însărcinate (deoarece prezintă un risc mai mare de complicații și pot oferi protecție copiilor care nu pot fi vaccinați)
 - Contacte casnice și îngrijitori pentru copiii cu vârsta < 6 luni (deoarece sugarii mai mici prezintă un risc mai mare de complicații legate de gripă și nu pot fi vaccinați. Vaccinarea celor care sunt în contact strâns cu sugarii < 6 luni ar putea ajuta la protejarea sugarilor)
 - Personalul din asistența medicală și din serviciile medicale de urgență (deoarece sunt expuși unui risc mare de a se infecta și pot fi, de asemenea, o potențială sursă de infecție pentru pacienții vulnerabili. De asemenea, absenteismul crescut în această populație ar putea reduce capacitatea sistemului de sănătate)
 - Toate persoanele cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 24 de ani
 - Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani (deoarece sunt în contact strâns unul cu celălalt în școală, colegiu și grădiniță, ceea ce crește probabilitatea de răspândire a bolii)
 - Tineri adulți cu vârsta cuprinsă între 19 și 24 de ani (pentru că adesea locuiesc, lucrează și studiază în imediata apropiere și reprezintă o populație frecvent mobilă)
 - Persoane cu vârsta cuprinsă între 25 și 64 de ani care au afecțiuni de sănătate asociate cu un risc mai mare de complicații medicale din cauza gripei (boli cardiovasculare, boli pulmonare, diabet, boli hepatice și renale, persoane cu imunodepresie)

Î. Discutați pe scurt despre gripa aviară.

- O preocupare primară de sănătate publică a secolului XXI.
- Din punct de vedere istoric, mai multe pandemii de gripă dăunătoare au provenit din virusurile gripei aviare prin reasortarea genetică între tulpinile de gripă umană și aviară.
- Tulpinile implicate de gripă aviară în prezent includ H5N1 și H7N9.
- Virusurile gripale pot fi transmise din rezervorul lor natural (rațe) la păsările domestice și, ulterior, la oameni.
- Inițial, H5N1 a fost raportat din China și Hong Kong, dar mai târziu au fost înregistrate cazuri umane din alte părți ale lumii. H7N9 a fost raportat din China în 2013
- Mortalitatea la oameni este de până la 50% dintre pacienții infectați.

Modul de transmisie

- Virusul gripei aviare A este aruncat în fecalele păsărilor de apă cu aspect sănătos (în primul rând rațe).
- Aceasta infectează puii și alte păsări de curte cu care intră în contact (transmitere faeco-orală).
- Ratele de mortalitate la pui și alte păsări sunt ridicate.
- Oamenii se infectează în principal după contactul direct cu secrețiile infecțioase sau excretele de la păsări infectate sau produse contaminate de la păsări. Principalele căi infecțioase sunt prin tractul respirator superior și conjunctiv. În plus, tractul gastrointestinal rămâne un posibil mijloc de intrare. Consumul de carne de pasăre gătită nu prezintă niciun risc.
- Condițiile pentru transmiterea și barierele speciilor săritoare sunt adesea ideale în Asia, unde păsările de curte, rațele, porcii și oamenii trăiesc în condiții de aglomerație.

Caracteristici clinice

- nu se știe încă să aibă loc transmiterea susținută de la om la om în cadrul comunității. Transmiterea poate avea loc în mediul medical.
- Debutul simptomelor de obicei la 2-5 zile după expunere (mai mult decât în cazul infecției cu gripă umană).
- Caracterizat prin febră (cel puțin 100,4 °F), tuse, rinoree și mialgii.
- Diareea apoasă este destul de comună, în special cu virusul H7N9. Pacienții pot dezvolta, de asemenea, dureri abdominale și vărsături.
- De obicei, urmată de pneumonie virală cu detresă respiratorie în creștere și A RDS. Adesea este necesar suport ventilator. Mortalitatea poate ajunge până la 50%.

Investigații

- Leucopenie, trombocitopenie.
- Niveluri crescute de aminotransferaza hepatică, lactat dehidrogenază și creatinkinază.
- Radiografia toracică arată infiltrații la aproximativ 7 zile de la debutul febrei. Alte constatări pot include colapsul lobar și consolidarea focală.
- Diagnosticul se face prin izolarea virală sau prin detectarea ARN-ului specific H5. Tamponurile faringiene și probele din tractul respirator inferior sunt preferate pentru diagnostic față de tamponurile nazale, deoarece titrurile virale aviare sunt mai mari în gât și tractul respirator inferior. Testele de reacție în lanț a polimerazei cu transcriptază inversă (**RT-PCR**) sunt mai sensibile în detectarea H5N1 decât testele rapide comerciale cu antigen.

Prevenirea și Tratatamentul

- Evitați piețele de animale vii și fermele de păsări în cazul unui focar.

Tratatamentul medicamentos

- Similar cu gripa H1N1.

Abordări non-farmacologice

- Acestea includ supravegherea gripei pentru avertizare timpurie, restricții de călătorie, carantină, utilizarea măștilor respiratorii cu particule N95, rețele de comunicații și munca în echipă internațională pentru a izola zonele infectate.
- Practica adecvată de manipulare a păsărilor de curte și igiena personală (cum ar fi spălarea mâinilor) și reducerea la minimum a contactului cu păsările sunt măsuri de precauție de bază care trebuie aplicate în timpul unui focar.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul respirator acut sever (SARS).

- Sindromul respirator acut sever (SARS) a fost descris pentru prima dată în 2002 din sudul Chinei și s-a răspândit rapid în mai multe țări în mai puțin de un an. Peste 8000 de cazuri probabile au fost raportate în 29 de regiuni, cu o rată a mortalității de aproape 10%. În prezent, nu a fost raportat din nicio țară. Dar având în vedere posibilitatea ca rezervoare umane sau animale ale virusului să mai existe, există îngrijorarea că SARS poate reveni.
- Un nou coronavirus (SARS CoV) a fost identificat ca agent patogen responsabil pentru SARS. Nu este strâns legat de niciunul dintre coronavirusurile caracterizate anterior.
- Se răspândește prin contact apropiat de la persoană la persoană prin transmisie de picături sau fomit.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație 2-10 zile, dar poate fi de până la 16 zile.
- Se prezintă ca o boală prelungită asemănătoare gripei cu febră persistentă, frisoane/rigoare, mialgie, stare de rău, tuse uscată, cefalee și dispnee. Simptomele mai puțin frecvente includ producerea de spută, dureri în gât, rinoree, greață, vărsături și diaree.
- 20% dintre pacienți au dezvoltat dovezi de SDRA pe o perioadă de 3 săptămâni.
- Subiecții mai în vârstă pot prezenta scăderea stării generale de bine, alimentație deficitară, cădere și, în unele cazuri, delir, fără răspunsul febril tipic.

Investigații de laborator

- Limfopenia apare din cauza distrugerii atât a limfocitelor CD4, cât și a limfocitelor CD8.
- Caracteristici ale coagulării intravasculare diseminate (DIC) de grad scăzut (trombocitopenie, timp prelungit de tromboplastină parțială activată și D-dimer crescut).
- Lactat dehidrogenază, transaminaze hepatice și creatin kinaze crescute.
- Radiografia toracică:
 - Afectarea predominantă a periferiei pulmonare și a zonei inferioare și absența cavitației, limfadenopatiei hilare sau revărsat pleural.
 - Leziunile progresează de la opacitatea unilaterală la implicarea fie multifocală, fie bilaterală.
 - Pneumomediastinul spontan la unii pacienți.
 - Radiografia toracică normală în aproximativ 25%.
- Confirmare:
 - Detectarea SARS CoV în urină, aspirat nazofaringian și specimen de scaun folosind RT-PCR.
 - Măsurarea cantitativă a ARN-ului SARS CoV în sânge cu tehnica RT-PCR.
 - Cultura virală.

Tratament

- Tratamentul de susținere include echilibrul fluidelor și electroliților, oxigenarea și, dacă este necesar, ventilația cu protecție adecvată a lucrătorilor din domeniul sănătății.
- Se administrează doze mari de metilprednisolon (0,5 g pe zi) dacă se dezvoltă pneumonie sau hipoxemie.
- Interferonul-a poate fi combinat cu steroizi.
- Ribavirina sau lopinavir/ritonavir, deoarece opțiunea de tratament inițială reduce mortalitatea și ratele de intubare.

Scrieți o scurtă notă despre sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS).

- Cauzat de un nou coronavirus (MERS-CoV).
- Cele mai multe cazuri au avut loc în Peninsula Arabă și în țările învecinate, cu peste 70% din Arabia Saudită.
- Transmiterea de la om la om poate avea loc, deși răspândirea poate să nu fie eficientă. Spre deosebire de coronavirusul sindromului respirator acut sever (SARS), MERS-CoV nu infectează preferabil lucrătorii din domeniul sănătății.
- Transmiterea are loc mai ușor dacă pacientul este imunocompromis sau are o comorbiditate precum diabetul.
- Perioada de incubație 2-14 zile (în medie 5,2 zile).
- Caracteristicile clinice includ simptome asemănătoare gripei, cum ar fi tusea și febra, urmate de afectarea tractului respirator inferior și SDRA. Unii pacienți pot dezvolta dureri abdominale, vărsături și diaree. Insuficiența renală a fost de asemenea raportată frecvent.
- leucopenie, trombocitopenie; enzime hepatice crescute, LDH și creatinkinaza.

- Radiografia toracică arată infiltrate unilaterale sau bilaterale sau consolidare.
- Mortalitatea -50%.
- Diagnostic prin RT-PCR.
- Tratamentul este simptomatic. Niciun medicament nu s-a dovedit a fi eficient în reducerea severității.

Q. Discutați etiologia, clasificarea, investigațiile, complicațiile, indicațiile de spitalizare și tratamentul pneumoniei.

Q. Descrieți pneumoniile supurative și pneumoniile necrozante.

Definiție

- Pneumonia este definită ca inflamație cu solidificare exudativă a parenchimului pulmonar, în general acută. Termenul „pneumonită” este sinonim, dar cel mai bine este evitat.

Clasificare

- Pneumoniile pot fi clasificate în mai multe moduri. Trei clasificări sunt prezentate mai jos.

A. Clasificarea pe site

Pneumonii alveolare sau din spațiul aerian sau pneumonii lobare

- Organismul provoacă un exudat inflamator care implică multe alveole învecinate. Limitele segmentare nu sunt păstrate, iar bronhiile rămân patente. Aceasta are ca rezultat un aspect radiografic de consolidare non-segmentară cu bronhोगrame aeriene. Exemplul tipic este pneumonia pneumococică

Pneumonie interstițială

- Inflamația se limitează la septurile interalveolare. Radiografic, dă un model reticular. *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis jiroveci* și virusurile provoacă pneumonie interstițială

Bronhopneumonie

- Inflamația este limitată la căile aeriene conducătoare, în special la bronhiiolele terminale și respiratorii și la alveolele din jur. Radiografic, pot fi prezente atelectazii și bronhogrammele aeriene absent
- Exemplul tipic este pneumonia stafilococică

B. Clasificare după etiologie

- Pneumoniile pot fi, de asemenea, clasificate în pneumonii primare, secundare și supurative.

Pneumonie primară

- Pneumonia primară este cauzată de un anumit organism patogen. Nu există o anomalie preexistentă a sistemului respirator. Organismele care cauzează pneumonia primară sunt prezentate mai jos.

Comun	Mai puțin frecvente
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> (cel mai frecvent) • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Coxiella burnetii</i> (febra Q) • <i>Chlamydophila pneumoniae</i> sau <i>Chlamydia pneumoniae</i> • <i>Chlamydophila psittaci</i> • Viruși: virus gripal H1 N1, gripă sezonieră • virus, virus corona care produce sindrom respirator acut sever (SARS) • <i>Actinomyces israeli</i>

- Termenul „pneumonie atipică” a fost folosit pentru a descrie pneumonia cauzată de agenți precum *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* și *Coxiella*. Deși există câteva simptome care ajută la diferențierea pneumoniei cauzate de aceste organisme de pneumonia pneumococică, există o suprapunere considerabilă în prezentarea clinică.

Pneumonie secundară (inclusiv pneumonia de aspirație)

- Pneumonia secundară (pneumonia de aspirație) se caracterizează prin absența oricărui organism patogen specific în spută și prezența unei anomalii preexistente ale sistemului respirator. Anomalia preexistentă a sistemului respirator predispozează la invazia plămânului de către organisme cu virulență scăzută derivate din tractul respirator superior sau orofaringe.
 - Aspirația de puroi din sinusurile nazale infectate.
 - Inhalarea de materii septice în timpul amigdalectomiei sau extracției dentare sub anestezie generală.
 - Vornitis sau conținutul unui esofag dilatat poate pătrunde în laringe și poate fi aspirat în timpul anesteziei generale, comei sau chiar somnului.
 - Aspirația conținutului gastric la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian (GERD).
 - În bronșita acută, bronșiectazie și abces pulmonar, puroiul poate fi transportat în alveole.
 - Tusea inefficientă (posttraumatică, postoperatorie) și paralizia laringiană predispozează la aspirație.
 - Obstrucția bronșică parțială (de exemplu, de către o tumoră) determină staza secrețiilor și infecția secundară distal de locul obstrucției.

Pneumonie supurativă (pneumonie necrozantă)

- În majoritatea pneumoniilor (primare și secundare), cu inactivarea cu succes a organismului, are loc o rezoluție completă și structura pulmonară normală este restabilă. În unele cazuri, vindecarea completă nu are loc. Aici, caracteristicile proeminente sunt distrugerea țesutului pulmonar prin inflamație, formarea abceselor și dezvoltarea ulterioară a fibrozei și bronșiectaziei. Termenul de pneumonie supurată (pneumonie necrozantă) a fost aplicat acestui grup de afecțiuni.
- Organismele cauzale includ *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* și ocazional, *H. influenzae* și *S. pneumoniae*.

C. Clasificarea după modul de dobândire a pneumoniei

Pneumonie dobândită în comunitate (PAC)

- Indică pneumonie care apare la o persoană dintr-o comunitate (în afara spitalului). Este definită ca o infecție pulmonară acută la un pacient care nu este spitalizat sau care locuiește într-o unitate de îngrijire pe termen lung cu 14 sau mai multe zile înainte de prezentare și nu îndeplinește criteriile pentru pneumonia asociată asistenței medicale (HCAP).
- Cele mai frecvente organisme producătoare de CAP sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella sp.* (boala legionarului), *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae*. Primele trei organisme reprezintă aproape 85% din toate cazurile de PAC. Acest fapt este important pentru selectarea unui antibiotic pentru tratament.
- Această categorie include atât pacienți imunocompetenți, cât și pacienți imunocompromiși, deoarece organismele cauzale sunt aproape similare în ambele cazuri.

Pneumonie nosocomială sau pneumonie dobândită în spital

- Pneumonia nosocomială indică dezvoltarea pneumoniei după mai mult de 48 de ore de spitalizare.
- Majoritatea cazurilor de pneumonie nosocomială apar în afara unităților de terapie intensivă. Cu toate acestea, cel mai mare risc este la pacienții cu ventilație mecanică [pneumonie asociată cu ventilatorul (VAP)].

Pneumonie la gazda imunocompromisă

- Observat la pacienții imunocompromizați, cum ar fi pacienții neutropenici, pacienții cu infecție HIV și afecțiuni maligne și pacienții tratați cu imunosupresoare.
- Poate fi cauzată de organisme clasice, organisme atipice, *Mycobacterium tuberculosis* sau *Pneumocystis jirovecii*.
- Simptomele sunt de obicei mai mult decât semnele.

Pneumonie asociată asistenței medicale (HCAP)

- Definit ca o infecție care apare în decurs de 90 de zile de la o spitalizare de 2 zile sau mai mult; stați într-un azil de bătrâni sau într-o reședință de îngrijire de lungă durată în ultimele 30 de zile; în termen de 30 de zile de la primirea terapiei antibacteriene intravenoase, chimioterapie sau îngrijire a rănilor sau după o vizită la spital sau la clinica de hemodializă; sau la orice pacient în contact cu un agent patogen multirezistent.
- Pacienții cu HCAP seamănă mai mult cu pacienții cu pneumonie nosocomială și pot necesita tratament corespunzător.

Etape patologice în dezvoltarea pneumoniei

- Patru etape; toate etapele pot fi văzute în același timp în zone diferite:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Stadiul congestiei - doar congestia vaselor fără exudare alveolară; se aud crepitații fine Stadiul hepatizării roșii — exsudație intra-alveolară în special cu eritrocite; se aude respirația tubulară bronșică | <ul style="list-style-type: none"> Stadiul hepatizării cenușii — exsudația este în principal de leucocite cu eritrocite minime; se aude respirația tubulară bronșică Stadiul rezoluției - exudatul este absorbit sau îndepărtat de macrofage și enzime proteolitice; se auziră crepitații grosiere |
|--|--|

Caracteristici clinice

Istorie

- Trăsăturile clasice ale CAP sunt apariția bruscă a rigurilor urmate de febră, dureri pleuritice toracice, tuse producătoare de spută purulentă și hemoptizie.
- Aceste simptome pot fi absente la pacienții vârstnici care prezintă confuzie.
- Pacienții cu pneumonie atipică pot avea o tuse uscată. Acești pacienți au adesea caracteristici extrapulmonare care includ mialgii, artralgii, cefalee proeminentă, confuzie mentală, dureri abdominale și diaree. Hemoptizia este mai puțin frecventă în PAC atipică.

Examinare

- Aproximativ 80% sunt febrile, deși această constatare este frecvent absentă la pacienții în vârstă.
- Frecvența respiratorie este mare și acesta poate fi cel mai sensibil semn la vârstnici.
- Tahicardia este frecventă. Cu toate acestea, bradicardia relativă este o caracteristică tipică a bolii legionarului.
- Examenul toracic evidențiază crepitații în zona afectată. Aproximativ o treime au respirație bronșică.

Investigații

- Numărul total și diferențial de leucocite: Leucocitoza cu un procent mare de leucocite polimorfonucleare sugerează pneumonie bacteriană. În pneumoniile virale și atipice, numărul total de leucocite este adesea mai mic de $5000/\text{mm}^3$.
- Hemocultură: aceasta poate crește organismul cauzator, în special în pneumonia pneumococică. Cu toate acestea, hemoculturile sunt recomandate numai la pacienții internați.
- Secrețiile respiratorii: Secrețiile respiratorii trebuie supuse examinărilor microscopice precum și culturilor. Acestea sunt recomandate numai pacienților internați. Examenul microscopic ar trebui să includă colorația Gram și colorația Ziehl-Neelsen. Cultura (inclusiv cultura anaerobă atunci când este indicat) și testarea sensibilității trebuie făcute. Un exemplar proaspăt obținut de sputa expectorată este ideal. O mostră ideală de spută poate fi distinsă de salivă prin examinare microscopică. O mostră ideală de spută din tractul respirator inferior va avea leucocite polimorfonucleare și macrofage alveolare, dar foarte puține celule epiteliale scuamoase orale (o mostră de spută care are mai mult de 25 de neutrofile polimorfonucleare și mai puțin de 10 celule epiteliale per câmp purulent de putere redusă reprezintă un). Dacă un pacient nu este capabil să expectoreze, ar trebui să se folosească una dintre următoarele metode:
 - Încercarea de a induce producția de spută prin administrarea de soluție salină hipertonică nebulizată.
 - Aspirația transtraheală percutanată a secrețiilor.

- Bronhoscopie cu fibra optica cu BAL si periaj. În cazuri selectate se poate face o biopsie transbronșică a țesutului pulmonar pentru cultură și histologie .
- Aspirația percutanată transtoracică cu ac, de preferință sub ghidare CT.
- Teste serologice și de detectare a antigenelor: Antigenele pneumococice pot fi detectate în ser sau urină în pneumonia pneumococică. O creștere de patru ori a titrului de anticorpi în 1 zile este utilă în diagnosticarea infecțiilor recente cu micoplasmă, chlamydia, legionella și infecții virale.
- Studii radiologice: Radiografia toracică este esențială pentru confirmarea diagnosticului, urmărirea și detectarea complicațiilor cum ar fi revărsatul parapneumonic și empiem. Pentru caracteristicile radiologice ale diferitelor tipuri de pneumonii, consultați clasificarea pneumoniilor. Diagnosticul revărsatului parapneumonic este discutat sub efuziunea pleurală.
- Saturația de oxigen folosind un pulsioximetru la pacienții care urmează să fie tratați în ambulatoriu.
- Analiza ABG: Nivelurile concentrațiilor PaO_2 , PaCO_2 și H^+ sunt importante în managementul pacienților grav bolnavi.
- Hiponatremie, enzime hepatice crescute și hematurie microscopică pot apărea la pacienții cu boala legionară.
- Proteina C reactivă și procalcitonina pot ajuta la distingerea între pneumonia bacteriană și non-bacteriană. CRP poate fi, de asemenea, crescută la pacienții cu infecții virale, deși adesea nu în aceeași măsură ca în infecția bacteriană.

Complicațiile pneumoniei

- Acestea includ revărsat parapneumonic, meningită, artrită, endocardită, pericardită, peritonită, empiem, septicemie și SDRA.
- Cavitația sau formarea abcesului apare în orice pneumonie severă, dar este mai frecventă în *S. aureus*, *Klebsiella* și pneumonia de aspirație.
- Pneumotorax, în special în pneumonia cu *stafilococ* .
- Rata de mortalitate a pacienților care necesită internare în spital este în medie de 12% în general, dar crește la 30-40% pentru cei cu CAP severă care necesită internare la unitatea de terapie intensivă.

Indicații pentru spitalizare

Age over 65	Semne
Underlying diseases	<ul style="list-style-type: none"> • Frecvența respiratorie >30/minut • Tensiunea arterială sistolică <90 mmHg • Tensiunea arterială diastolică <60 mmHg • Dovezi de implicare extrapulmonară (meningită, artrită etc.)
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Renal failure • Congestive heart failure • Chronic lung disease • Alcoholism 	Parametrii de laborator
<ul style="list-style-type: none"> • immunosuppression • Post-splenectomy • Malignancy 	<ul style="list-style-type: none"> • Numărul de globule albe <4000 sau >30.000/ mm^3 • PaO_2 <60 mmHg pe aerul camerei • Insuficiență renală • Hematocrit <30%
Altered mental status	<ul style="list-style-type: none"> • Afectarea multilobară la radiografie toracică

- Cele de mai sus pot fi considerate, de asemenea, caracteristici prognostice proaste.
- Necesitatea spitalizării unui pacient poate fi decisă și folosind Indexul de Severitate a Pneumoniei (PSI), care combină mai multe caracteristici clinice și de laborator și condiții comorbide, sau CURB-65 (Confuzie, concentrație de uree >40 mg/dL, Frecvență respiratorie >30/minut, Tensiune arterială cu scor sistolic <90 mmHg sau diastolic: 60 mmHg:) și >60 mmHg:) Fiecărui parametru i se atribuie un punct pentru a obține un scor de severitate. Recomandările pe baza scorului CURB-65 sunt: tratament ambulatoriu pentru pacienții cu scorul 0-1, internarea în spital pentru scorul 2 și luarea în considerare pentru internarea în UTI cu scorul de 3 sau mai mult.

Tratament

Măsurile generale

- Verificați căile respiratorii, respirația și circulația.
- Tratați inițial șocul cu lichide intravenoase.

- Corecții hipoxia prin inhalare de oxigen. Dacă hipoxia continuă sau pacientul dezvoltă hipercapnie în creștere, ventilați pacientul mecanic.
- Tratamentul durerii pleuritice cu analgezice ușoare precum paracetamol sau codeină.

Terapia antimicrobiană

Regimuri empirice

- Administrați antibiotice cât mai curând posibil odată ce diagnosticul de NAC este stabilit.
- Terapia empirică pentru CAP se bazează pe asigurarea acoperirii împotriva celor mai probabili agenți patogeni responsabili de CAP.
- Prin urmare, antibioticul selectat ar trebui să fie activ împotriva agenților patogeni comuni tipici și atipici, cu excepția cazului în care se pot diferenția clinic aceste organisme.
- Macrolidele (eritromicină, claritromicină și azitromicină) nu trebuie utilizate singure la pacienții moderat bolnavi cu NAC, deoarece aproape 25% dintre tulpinile de *S. pneumoniae* sunt rezistente în mod natural la macrolide.
- Fluorochinolonele mai noi precum levofloxacină, moxifloxacină și gemifloxacină au o acoperire gram-pozitivă mai bună decât rofloxacina cip. Acestea sunt eficiente atât împotriva agenților patogeni tipici, cât și atipici și pot fi utilizate ca monoterapie, în special dacă pacientul nu este grav bolnav. Cu toate acestea, utilizarea lor ar trebui restricționată, deoarece tuberculoza este întotdeauna o posibilitate la pacienții cu pneumonie, iar utilizarea fluorochinolonei poate produce un răspuns parțial și poate duce la rezistența bacililor tuberculoși la acești agenți.
- Ceftriaxona nu are activitate împotriva agenților patogeni atipici și nu trebuie utilizată singură la pacienții moderat bolnavi.
- Doxiciclina rămâne eficientă atât împotriva agenților patogeni tipici, cât și a celor atipici și este o alegere eficientă la pacienții cu CAP.
- Daptomicina nu este eficientă pentru pneumonia MRSA, deoarece este inactivată de surfactantul pulmonar.
- Abordarea antibioticelor empirice este prezentată mai jos. Pentru pneumonia cauzată de organisme tipice fără o comorbiditate subiacentă, durata obișnuită a terapiei este de 5-7 zile. Pentru pneumonia Mycoplasma și Chlamydia și pacienții promisi cu imunocom, durata este de 10-14 zile. Pacienții tratați inițial cu antibiotice intravenoase pot fi trecuți la agenți orali atunci când sunt afebrili.

Type of pneumonia

- Uncomplicated pneumonia; patient not requiring hospitalization

Tratament cu antibiotice

Eritromicină 500 mg 6 ore pe cale orală singură sau în combinație cu cefuroximă sau amoxicilină

Utilizați claritromicină sau azitromicină dacă pacientul este intolerant la eritromicină

Luați în considerare fluorochinolona (levofloxacină 750 mg o dată pe zi sau moxifloxacină 400 mg o dată pe zi sau gemifloxacină 320 mg o dată pe zi)

Doxiciclină 100 mg la 12 ore

Alte alternative: amoxicilină/clavulanat, cefiximă, cefpodoximă, cefprozil

- Moderately sick patients requiring hospitalization

Ceftriaxonă 2 g o dată pe zi IV sau cefotaximă (1-2 g 8 ore) și eritromicină (500 mg la 6 ore) sau azitromicină (500 mg o dată pe zi) Amoxicilină-acid clavulanic plus eritromicină sau azitromicină

Fluorochinolone singure

- Severely sick patients

500 mg IV o dată pe zi, fie levofloxacină 750 mg IV o dată pe zi

Ceftriaxonă (!3-lactamă) 2 g o dată pe zi IV PLUS fie azitromicină

aureus rezistent la metilicină (MRSA), adăugați vancomicină sau linezolid la schemele de mai sus.

Tip de pneumonie	Tratament cu antibiotice
• Boli de bază† ‡(pacient bolnav)	Piperacilină plus tazobactam sau cefepimă sau un carbapenem (meropenem sau imipenem/cilastatină) sau ceftazidimă plus <ul style="list-style-type: none"> • o fluorochinolonă (inclusiv ciprofloxacină) sau • aminoglicozidă (amikacină sau tobramicină) plus azitromie cin sau claritromicină sau • aminoglicozidă plus fluorochinolonă

„Boala anterioară asemănătoare gripei, pneumonie severă necrozantă sau dacă o colorație Gram din spută prezintă coci gram-pozitivi în grupuri „Bronșiectazie, utilizarea de steroizi, exacerbari repetate ale BPOC, malnutriție, antibiotice timp de >7 zile în decurs de 1 lună cresc riscul de infecție cu *Pseudomonas*

Factori de risc pentru rezistența la antibiotice

- Vârsta (fie >65 ani, fie <5 ani).
- Alcoolism.
- Copil care frecventează un centru de zi.
- Comorbidități multiple.
- Expunere prealabilă la un antimicrobian în ultimele 3 luni.

Pneumonie nerezolvată

- Indică consolidarea persistentă în ciuda antibioticelor inițiale și trecerea a mai mult de 6 săptămâni.
- Cauzele importante sunt:
 - Diagnostic incorect (de exemplu, neoplasm, embolie pulmonară, vasculită sistemică și pneumonie eozinofilă)
 - Diagnosticul microbiologic incorect (de exemplu, tuberculoza în locul organismelor clasice)
 - Obstrucție bronșică care provoacă obstrucție parțială sau completă
 - Stare imunocompromisă
 - Suprainfecție nosocomială.
- Sunt necesare o evaluare suplimentară sub formă de teste microbiologice pentru agentul etiologic, CT toracic, bronhoscopie, biopsie și alte teste.

Pneumonie recurentă

- O serie de afecțiuni pot produce pneumonii recurente:
 - Obstrucție bronșică (de exemplu corp străin, stenoză bronșică, compresie a bronhiilor, leziuni endobronșice)
 - Bronșiectazie
 - Sechestrarea plămânilor
 - Stare imunocompromisă
 - Dischinezie ciliară
 - Mielom multiplu și alte afecțiuni maligne limforeticulare.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul, complicațiile și managementul pneumoniei pneumococice (pneumonie lobară).

Etiologie

- Este cea mai frecventă formă de pneumonie, iar organismul cauzator este *Streptococcus pneumoniae* (adică pneumococul, un diplococ Gram-pozitiv, în formă de lancetă).
- † Boala se răspândește prin infecția cu picături.

Investigații

- Leucocitoză marcată de neutrofile.
- Hemocultura poate prezenta *Streptococcus pneumoniae*.
- Colorația Gram a sputei poate demonstra pneumococii ca diplococi Gram pozitivi și în formă de lancetă.
- Cultura de spută poate prezenta *Streptococcus pneumoniae*.

Patologie

- Pneumonia pneumococică se caracterizează prin consolidarea omogenă a unui sau mai multor lobi sau segmente. Există patru etape în cursul natural al bolii:
 1. Stadiul aglomerației
 2. Stadiul hepatizării roșii
 3. Stadiul hepatizării cenușii
 4. Etapa rezoluției.

Factori de risc pentru pneumonia pneumococică

- Mai mic de 2 ani sau peste 65 de ani
 - Sărăcia și supraaglomerarea
 - Asplenie sau hiposplenie
 - Alcoolism
 - Diabet zaharat
 - Gripa antecedentă
 - Defecte ale imunității umorale (complement sau imunoglobulină)
 - infecție cu HIV
 - Boală hepatică severă
 - Boala pulmonară cronică
-

Caracteristici clinice

- Debutul este adesea brusc, cu febră, frisoane și frisoane și vărsături. La copii pot apărea convulsii. Febra este de obicei de grad înalt (39-40 ° C).
- Simptomele nespecifice includ pierderea poftei de mâncare, dureri de cap și dureri dureroase în corp și membre.
- Durerea toracică pleuritică localizată se dezvoltă într-un stadiu incipient. Poate fi referit la umăr sau peretele abdominal.
- Tusea este inițial scurtă, dureroasă și uscată, dar în curând devine productivă.
- Sputa este în mod caracteristic de culoarea ruginii (sputa „ruginită”), dar ocazional este pătată de sânge.
- Respirația este rapidă și superficială din cauza durerii pleuritice.
- Alte caracteristici sunt tahicardia, pielea fierbinte și uscată, herpes labial, fața înroșită și ocazional, cianoza centrală.

Semne fizice în piept

- În primele 2 zile, semnele fizice sunt minime. Acestea includ diminuarea mișcărilor respiratorii, ușoară afectare a notei de percuție și frecarea pleurală.
- Mai târziu, apar semne sincere de consolidare. Acestea includ următoarele:

Semne de consolidare

- Fără deplasare mediastinală, mișcări respiratorii diminuate, notă de percuție plectisitoare, fremitus vocal și rezonanță vocală crescute semnificativ și respirație bronșică tubulară ascuțită. Pot fi prezente bronhofonie, egofonie și pectoriloc șoaptă. În stadiile incipiente, se aud numeroase crepitații fine, dar mai târziu (în timpul rezoluției) devin grosiere
 - Dacă se dezvoltă revărsat parapneumonic, apar semne suplimentare de revărsat pleural
-

- Radiografia toracică arată o opacitate omogenă localizată pe lobul sau segmentul afectat, cu bronhograme aeriene.
- Se pot detecta revărsat parapneumonic sau empiem asociat.
- Testele serologice pot detecta antigenul pneumococic în ser, urină și spută:
 - În urină, C-polizaharida (parte a peretelui celular pneumococic) printr-un test imunocromatografie este destul de sensibilă. Antigenul urinar rămâne pozitiv timp de săptămâni după debutul pneumoniei pneumococice severe. Cu toate acestea, este adesea negativ în infecțiile ușoare.
 - Testele sputei se bazează pe detectarea acizilor nucleici pentru pneumococi. Cu toate acestea, aceste teste nu fac diferența între colonizare și infecție.
- În cazuri rare; este necesară fibră optică, aspirație bronhoscopică sau aspirație cu ac transtoracică.

Complicații

Pulmonar <ul style="list-style-type: none"> • Rezoluție întârziată/incompletă • Răspândire la alți lobi (rar) • Pneumonie necrozantă Cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență circulatorie acută • Pericardită acută • Endocardită (rar) 	Pleural <ul style="list-style-type: none"> • Revărsat pleural steril • Empyema Neurologic <ul style="list-style-type: none"> • Confuzie mentală • Meningismul • Meningită (rar)
--	--

Tratament

Măsuri generale

- Oxigenul în concentrații mari trebuie administrat tuturor pacienților hipoxemici.
- Tratamentul durerii pleuritice cu analgezice ușoare precum paracetamolul. Cu toate acestea, unii pacienți necesită petidină 50-100 mg sau morfină 5-10 mg intramuscular sau intravenos.
- Tuse asistată la pacienții care suprimă tusea din cauza durerii pleuritice.

Terapia cu antibiotice

- Dacă pacientul nu este grav bolnav, tratamentul inițial trebuie să includă una dintre următoarele:
 - Ampicilină 500 mg de patru ori pe zi pe cale orală.
 - Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi pe cale orală sau azitromicină 500 mg o dată pe zi.
 - Doxiciclină 100 g de două ori pe zi pe cale orală.
- În cazurile de boală moderată până la gravă, tratamentul constă în următoarele:
 - Ceftriaxonă 2 g IV o dată pe zi sau cefotaximă 1-2 g la 8 ore.
 - Fluorochinolonă (de exemplu levofloxacină 750 mg o dată pe zi).
 - Amoxicilină-acid clavulanic 1,2 g 8 ore intravenos.
- Durata totală a terapiei într-un caz necomplicat este de 5-7 zile.

Vaccin

- Două tipuri:
 - Vaccinul pneumococic polizaharidic (PPV) constă din 23 de serotipuri capsulare cele mai comune care provoacă boala pneumococică invazivă în lumea dezvoltată. Eficacitatea sa este îngreunată de răspunsurile slabe la vârstnici, la pacienții imunocompromiși și la copiii sub 2 ani (mai exact cei cu cel mai mare risc de boală pneumococică severă).
 - Al doilea vaccin este vaccinul pneumococic conjugat polizaharid-proteină (vaccin pneumococic conjugat - PCV) care vizează în general șapte serotipuri responsabile de majoritatea infecțiilor pneumococice la copii. Este aprobat pentru utilizare în principal la copii sub 2 ani și la adulți peste 50 de ani. De asemenea, induce imunitatea de turmă,

deoarece reduce frecvența infecției invazive cu boala pneumococică la frații nevaccinați și chiar la contacte adulți. Este disponibil și un PCV cu 13 valențe.

Indicații

- Vârsta > 65 de ani
- Pacienți cu factori de risc:
 - Insuficiență cardiacă congestivă
 - Astmul și BPOC
 - Diabet zaharat
 - Boală hepatică cronică
 - Alcoolism.
- Pacienți splenectomizați, inclusiv pacienți cu anemie falciformă.
- Persoane care locuiesc în instituții de îngrijire pe termen lung.
- Persoane imunodeprimare.

Î. Dă o scurtă descriere a pneumoniei stafilococice.

- Cauzat de *Staphylococcus aureus*.
- Frecvent după gripă, la pacienții debili aflați în spital și la cei cu fibroză chistică.
- *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină (MRSA) este un agent patogen important în pneumonia nosocomială.
- Recent, infecțiile cu MRSA dobândite în comunitate (CA-MRSA) (infecții ale pielii și țesuturilor moi și pneumonie necrozantă) care apar la persoane anterior sănătoase au apărut ca o preocupare clinică serioasă.
- Formarea abceselor este foarte frecventă. Abcesele sunt cu pereți subțiri, multiple și adesea bilaterale.
- Abcesele se pot rupe în pleura pentru a produce pneumotorax sau piopneumotorax.
- Radiografia toracică evidențiază bronhopneumonie, adesea bilaterală, cu leziuni multiple de tip chist cu pereți subțiri (pneumatocel).
- Frotiul de spută prezintă coci gram-pozitivi în aglomerări.

Terapia cu antibiotice

- **Dacă** infecția nu este severă, se folosesc cefalosporine de generația a doua (cefuroximă), acid amoxicilină-clavulanic, fluoroquinolone sau macrolide (eritromicină, azitromicină, claritromicină).
- **Dacă** infecția este severă, trebuie utilizate cefalosporine de generația a treia sau a patra (cefotaximă, ceftriaxonă sau cefepimă).
- **Dacă** sunt suspectate organisme rezistente la metilicilină ca în infecțiile nosocomiale sau în locații în care prevalența **CA-MRSA** este semnificativă, trebuie administrată vancomicina (1 g IV de două ori pe zi) sau linezolid (600 mg de două ori pe zi). Linezolid aparține grupului de antibiotice oxazolidinone. Este util în infecțiile cauzate de organisme gram-pozitive, inclusiv **MRSA**, tulpini multirezistente de *S. pneumoniae* și *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină (**VRE**).

Î. Dă o scurtă descriere a pneumoniei Klebsiella (pneumonia lui Friedlander).

- Cauzată de *Klebsiella pneumoniae* (bacilul lui Friedlander).
- Frecvent la alcoolici și diabetici.
- Boală severă cu o rată ridicată a mortalității.
- Consolidarea masivă a unui sau mai multor lobi, lobii superiori fiind cel mai adesea implicați. Formarea abceselor și revărsatul pleural sunt frecvente.
- Sputa poate fi vâscoasă, ca gelatină și pătată de sânge (sputa cu jeleu de coacăze), dar poate fi purulentă sau ruginită.
- Radiografia toracică evidențiază o pneumonie în spațiul aerian, de obicei la unul dintre lobii superiori, cu formare de abces și revărsat pleural. Fisura interlobară bombată este o constatare caracteristică.
- Frotiul de spută prezintă bacili Gram negativi. *Klebsiella pneumoniae* poate fi izolată din spută.

Terapia cu antibiotice

- Gentamicina, ceftazidima sau ciprofloxacina se administrează pe o perioadă de 2-3 săptămâni. În cazuri severe, trebuie administrat piperacilină + tazobactam sau meropenem.

- Au fost raportate tot mai mult organisme producătoare de [3-lactamaze (ESBL) cu spectru extins. În astfel de cazuri, opțiunile de tratament includ meropenem (sau imipenem + cilastina), amikacină și tigeciclină. Polimixina B poate fi considerată împotriva tulpinilor foarte rezistente.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul pneumoniilor atipice.

Î. Dă o scurtă descriere a pneumoniei cu legionella (boala legionarului).

- Pneumoniile atipice sunt cauzate de trei organisme: *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* (cunoscută acum ca *Chlamydophila pneumoniae*).
- Suspectați un organism atipic ca fiind cauza pneumoniei dacă pacientul are trei sau mai multe dintre următoarele:
 - Vârsta <60 ani.
 - Fără condiție comorbidă subiacentă.
 - Tuse paroxistica.
 - Fără expectorație.
 - Puține semne clinice la examenul toracic.
- Dacă numărul total de leucocite < 10,000/mm³ se adaugă la cei cinci parametri de mai sus, apoi prezența caracteristicilor 2:4 indică o probabilitate mare de pneumonie atipică.

Pneumonia cu Legionella sau boala legionarului

- Transmis prin picături de apă provenite din sistemele de răcire a umidificatoarelor infectate și din apa stagnantă din cisterne și capete de duș. Răspândirea de la persoană la persoană nu a fost raportată.
- Caracteristicile clinice sunt febră cu frisoane și tuse cu spută mucoidă redusă. Simptomele gastrointestinale cum ar fi greața, durerea abdominală și diareea, precum și confuzia mentală sau delirul sunt frecvente.
- Dintre cazurile de NAC cu cauze atipice, boala legionarilor are evoluția clinică cea mai severă, iar boala poate deveni progresiv mai gravă dacă infecția nu este tratată adecvat și precoce. Caracteristicile mai puțin frecvente includ miocardită, pericardită și endocardita valvulară protetică, precum și glomerulonefrita, pancreatita și peritonita.
- Radiografia toracică arată leziuni parenchimatose care progresează de la consolidarea neuniformă la consolidarea lobară. Revărsatul pleural poate fi observat la mai mult de o treime dintre pacienți. Curățarea completă a infiltratelor poate dura 1-4 luni.
- Sunt frecvente limfopenia relativă, VSH foarte mare, hiponatremia, proteinuria și hematuria microscopică.
- Organismul nu este vizibil la colorația Gram. Specimenele de spută și bronhoscopie trebuie trimise pentru cultură. Testul direct de anticorpi fluorescenți pe spută este foarte specific, dar mai puțin sensibil decât cultura spută.
- Diagnosticul specific se face adesea printr-o creștere de patru ori sau mai mare a anticorpilor fluorescenți indirecti în ser. O altă metodă moderat sensibilă este de a demonstra antigenul *Legionella* în urină.
- O altă boală cauzată de *Legionella* este febra Pontiac, care este o boală autolimitată și asemănătoare gripei.

Pneumonie Mycoplasma

- Cauzată de *Mycoplasma pneumoniae*, un organism care nu are peretele celular.
- Este agentul patogen cel mai adesea asociat cu pneumonia atipică.
- Debutul este insidios, de la câteva zile până la o săptămână.
- Simptomele constituționale includ dureri de cap exacerbate de tuse, stare de rău, mialgii și dureri în gât. Tusea este de obicei uscată, paroxistică și mai gravă noaptea.
- Cursul clinic este de obicei ușor și autolimitat.
- Complicațiile pulmonare includ revărsat, empiem, pneumotorax și sindrom de detresă respiratorie.
- Manifestările extrapulmonare includ manifestări cutanate (eritem multiform, eritem nodos, erupții maculopapulare și veziculare și urticarie), afectare neurologică (meningită aseptică, encefalită, sindrom Guillain-Barre și mielită transversală), miocardită, pericardită și pancreatită.
- Producerea de aglutinine reci poate duce la anemie hemolitică.
- Diagnostic:
 - Poate fi prezentă leucocitoză ușoară.
 - Creșterea de patru ori a titrurilor de anticorpi.
 - Aglutininele reci sunt nespecifice, dar ajută la diagnostic.

Chlamydia Pneumonie

- *Chlamydia pneumoniae* este un organism intracelular obligatoriu.
- Transmiterea rezultă din contactul cu secrețiile respiratorii.
- Perioada de incubație este de câteva săptămâni.
- Mai probabil să apară la pacienții în vârstă cu boli comorbide decât la cei care sunt altfel sănătoși.
- Prezentarea este de obicei cu durere în gât, cefalee, febră scăzută și tuse care poate persista luni de zile.
- Radiografiile toracice tind să arate infiltrate mai puțin extinse decât se observă cu alte cauze de pneumonie.
- O altă specie de *Chlamydia* care poate provoca pneumonie este *C. psittaci*. În general, provoacă boli la păsări. Ocazional, oamenii se pot infecta (psitacoză). Doxiciclina este medicamentul de elecție.

Terapia cu antibiotice a pneumoniilor atipice

- Eritromicina sau una dintre celelalte macrolide (claritromicină sau azitromicină) este medicamentul de elecție.
- Doxiciclina este, de asemenea, un medicament eficient.
- Fluorochinolonele au o activitate excelentă împotriva tuturor celor trei organisme atipice. În plus, fluorochinolonele au avantajul unei doze o dată pe zi și o biodisponibilitate excelentă, indiferent dacă sunt administrate intravenos sau oral.
- 13-lactamele nu sunt eficiente.

Î. Dă o scurtă descriere a actinomicozei.

- Cauzat de *Actinomyces israeli*, un organism anaerob existent în gură ca comensal.
- Când apărarea locală este afectată, poate duce la boală. Sunt recunoscute trei forme ale bolii:
 - Actinomicoză oral-cervicofacială cu umflare a țesuturilor moi, abces și sinusuri de descărcare.
 - Actinomicoză abdominală cu descărcare a sinusurilor, masa abdominală sau abces.
 - Actinomicoză pulmonară cu pneumonie supurată larg răspândită, empiem (adesea bilateral) și sinusuri persistente de descărcare a peretelui toracic.
- Puroiul din sinusuri conține „boabe de sulf”.

Terapia cu antibiotice

- Benzilpenicilină 18-24 milioane de unități intravenos (în patru doze divizate) timp de 4 - 6 săptămâni, urmată de penicilină orală timp de 6-12 luni.

Î. Oferiți o scurtă descriere a pneumoniilor cauzate de viruși (pneumonii virale).

- Gripa, gripa, rujeola, varicela (varicela) și virusul respirator sincitial sunt agenții patogeni frecvent implicați.
- Alte pneumonii virale includ SARS și sindromul respirator din Orientul Mijlociu produs de noile *coronavirusuri*.

Caracteristici clinice

- Tabloul clinic diferă de cel al pneumoniilor bacteriene în mai multe aspecte.
- Febra și toxemia preced de obicei simptomele respiratorii cu câteva zile.
- Cefaleea severă, starea de rău și anorexia sunt caracteristici timpurii.
- Semnele fizice în piept sunt absente sau minime, în timp ce constatările radiologice sunt izbitoare.
- Splenomegalia poate fi prezentă în prima săptămână.
- Numărul de leucocite este de obicei normal și starea poate să nu răspundă la peniciline.
- Diagnosticul este confirmat prin izolarea virusului, teste serologice și RT-PCR.
- Pnemoniile virale sunt de obicei autolimitante. Febra scade în 5-10 zile, urmată de recuperarea clinică completă și rezoluția radiografică.
- Moartea apare din cauza unor complicații cum ar fi extinderea pe scară largă a pneumoniei sau encefalita virală.

Tratament

- Tratamentul este în principal de susținere cu oxigenare și suport cardiopulmonar.
- Varicela poate fi tratată cu aciclovir sau vidarabină intravenos.
- Tratamentul pneumoniei gripale include utilizarea de oseltamivir, zanamivir, amantadină sau rimantadină.
- Ribavirina este eficientă pentru infecția cu virusul sincitial respirator.

Î. Dă o scurtă descriere a bronhopneumoniei acute.

- Este un tip de pneumonie secundară, precedată invariabil de infecție bronșică. Este deosebit de frecventă la pacienții cu bronșită cronică. Leziunile sunt bilaterale și neregulate, adesea extinse în lobii inferiori.
 - La copii, apare ca o complicație a rujeolei sau a tusei convulsive.
 - La adulți, apare ca o complicație a bronșitei acute sau a gripei.
 - La pacienții vârstnici sau debilitați, este descrisă ca „pneumonie ipostatică”.
- Pneumoniile virale și pneumoniile „atipice” pot fi prezente și ca bronhopneumonie.

Caracteristici clinice

- Febră mare, tuse severă cu expectorație purulentă, dispnee, tahicardie, tahipnee și cianoză centrală.
- În stadiile incipiente, semnele fizice în torace sunt cele ale bronșitei acute, dar crepitațiile ulterioare devin mai numeroase.
- Radiografia toracică evidențiază opacități pete bilaterale, predominant în zonele inferioare.
- Leucocitoza neutrofile este frecventă.

Terapia cu antibiotice

- Ampicilina sau cotrimoxazolul administrat oral este eficient în bronhopneumonia ușoară.
- În cazuri grave, trebuie utilizată o cefalosporină de a treia generație împreună cu o macrolidă.

Q. Descrie pneumoniile eozinofile.

Q. Discutați pe scurt despre infiltratele pulmonare cu eozinofilie.

Î. Discutați pe scurt despre pneumonia eozinofilă cronică (boala Carrington).

Î. Ce este eozinofilia pulmonară tropicală? Explica.

- Infiltratele pulmonare cu eozinofilie sau pneumoniile eozinofile sunt caracterizate prin infiltrate pulmonare eozinofile și - eozinofilie periferică.
- Caracteristicile includ:
 - Eozinofilie din sângele periferic cu studii imagistice pulmonare anormale (radiografie toracică și/sau CT torace).
 - Eozinofilia în parenchimul pulmonar în biopsiile pulmonare transbronșice sau deschise.
 - Creșterea eozinofilelor în lavajul bronhoalveolar (> 10%).

Infiltrate pulmonare cu eozinofilie — Cauze

- Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA)
 - Reacții la medicamente (de exemplu, nitrofurantoină, sulfonamide, peniciline, tiazide, izoniazidă, acid para-aminosalicilic, imipramină, clorpropamidă, daptomicina)
 - Infestări parazitare (de exemplu filaria, viermi rotunzi, viermi anchilostomatici)
 - sindromul Loeffler
 - Pneumonie acută eozinofilă
 - Pneumonie eozinofilă cronică (CEP)
 - Sindromul Churg-Strauss
 - Sindromul hipereozinofil
 - Eozinofilie pulmonară tropicală
-

Sindromul Loeffler

- O pneumonie eozinofilă acută, benignă, cauzată de migrarea larvelor de *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* și *Strongyloides stercoralis* prin plămâni.
- Aria pulmonară migratoare se infiltrează la imagistică cu caracteristici clinice minime (tuse iritantă, neproductivă și disconfort substernal arzător). Caracteristicile mai puțin frecvente includ dispneea, respirația șuierătoare, febra și spută cu nuanțe de sânge care conțin cristale Charcot-Leyden derivate din eozinofile.

- Examenul scaunului este în general negativ în momentul apariției simptomelor pulmonare.
- Terapia specifică nu este necesară.

Pneumonie acută eozinofilă

- Boală febrilă acută de cauză necunoscută.
- Pacientul poate dezvolta insuficiență respiratorie acută.
- Infiltrate pulmonare, hipoxie severă. Ocazional, revărsat pleural.
- Durează <7 zile.
- Eozinofilia periferică rară la prezentare, dar se dezvoltă în cursul bolii.
 - Lavajul bronhoalveolar prezintă eozinofile crescute (>25%).
 - Tratamentul include îngrijire de susținere și steroizi.

Pneumonie eozinofilă cronică (boala Carrington)

- Pneumonia eozinofilă cronică (CEP) este o boală de cauză necunoscută.
- Semnul distinctiv al CEP este acumularea de eozinofile în plămâni.
- Preponderența feminină cu o incidență maximă în decada a cincea.
- Debutul este insidios cu scădere în greutate, tuse, dispnee, respirație șuierătoare și transpirații nocturne.
- Obstrucția căilor respiratorii se poate dezvolta în cursul CEP.
- Radiografia toracică arată de obicei umbre periferice bilaterale, care pot fi migratoare.
- Eozinofilia periferică ($>1000/\text{mm}^3$) este obișnuită.
- BAL dezvăluie eozinofilie (eozinofile $> 25\%$ din celulele lichidului de spălare).
- Tratamentul standard este cu steroizi orali; cu toate acestea, recăderile sunt frecvente atunci când doza zilnică de steroizi este redusă sub 15 mg. Steroizi orali pe termen lung sunt adesea necesari.
- Tratamentul cu steroizi inhalatori poate fi de o oarecare valoare.

Sindroame hipereozinofile (HES)

- Un grup de tulburări cu supraproducție susținută de eozinofile mature (hipereozinofilie) cu infiltrare eozinofilă a organelor care provoacă leziuni ale acestora.

Criterii de diagnostic

Hipereozinofilie

- Prezența > 1500 eozinofile/ mm^3 în sânge la două examinări separate în timp de cel puțin o lună și/sau hipereozinofilie tisulară

Hipereozinofilie tisulară

- Măduva osoasă care prezintă eozinofile $> 20\%$ din toate celulele nucleate și/sau
- Infiltrație tisulară care este extinsă în opinia unui patolog și/sau
- Depunere marcată a proteinelor granulate de eozinofile în țesut (în absența sau prezența unei infiltrații tisulare majore de către eozinofile)

Leziuni ale organelor

- Leziuni ale organelor mediate de eozinofile și/sau disfuncție, cu condiția să fi fost excluse alte cauze potențiale de deteriorare.

Clasificare

- | | |
|-------------------------------|---|
| • Primary (or neoplastic) HES | O celulă stem subiacentă, un neoplasm mieloid sau eozinofil (expansiune clonală) |
| • Secondary (or reactive) HES | Supraproducție de citokine eozinofilopoietice de către alte tipuri de celule (policlonale). Exemplele includ infecții parazitare grele, anumite tumori solide și limfom cu celule T |
| • Idiopathic HES | Cauza subiacentă necunoscută în ciuda unei examinări amănunțite |

Caracteristici clinice și tratament

- Caracteristici ale afectării multiplelor organe (de exemplu, afectare cardiacă—miocardită, fibroză endomiocardică, afectare valvă tricuspidiană, afectare pulmonară — dispnee, tuse, infiltrate parenchimoase, revărsat pleural; afectare cutanată — eczemă, dermatografie, eritrodermie, urticarie, implicare, trombocitopenie; neuropatie periferică etc.).
- Tratamentul implică utilizarea de corticosteroizi și hidroxiuree împreună cu gestionarea disfuncției de organ. Unii pacienți pot necesita imatinib.

Eozinofilie pulmonară tropicală**Definiție**

- Eozinofilia tropicală este un răspuns de hipersensibilitate la un parazit helmintic, în special parazitul filarial (*Wuchereria* și *Brugia*).
- Sindromul se caracterizează prin manifestări pulmonare și eozinofilie din sângele periferic de peste 2000/mm³.

Etiologie

- Eozinofilia tropicală este o reacție alergică la paraziții helmintici, în special la viermii filarieni.
- Alți paraziți implicați sunt ascaris, toxocara și anchilostomul.

Caracteristici clinice

- Eozinofilia tropicală se poate prezenta sub diferite forme:
 - Forma asimptomatică
 - Forma respiratorie (cea mai frecventă)
 - Forma alimentară
 - O formă cu tulburări constituționale
 - O formă cu limfadenopatie generalizată și hepatosplenomegalie.
- Forma respiratorie comună poate fi acută sau cronică.
 - Tipul acut se prezintă cu febră de grad înalt, dispnee la efort și tuse cu expectorație slabă.
 - Tipul cronic se prezintă cu o stare de sănătate vagă, febră scăzută, dispnee de efort și tuse cu expectorație slabă.
 - Semnele fizice includ rhonhi și crepitații bilaterale, în special bazale.

Investigații

- Numărul total de leucocite este crescut.
- Eozinofilie din sângele periferic mai mare de 2000/mm³.
- Niveluri serice crescute de IgE (> 1.000 unități/ml).
- Niveluri crescute de IgG și IgE specifice filariei.
- Microfiliariile sunt absente în frotiul periferic
- Examinarea sputei arată aglomerări de eozinofile și cristale Charcot-Leyden.
- Radiografia toracică și CT toracic (de înaltă rezoluție) arată pete bilaterale, difuze, fine la mulți pacienți.
- Testele funcției pulmonare arată defecte ventilatorii restrictive și obstructive.

Tratament

- Dietilcarbamazină 6 mg/kg/zi în prize divizate timp de 3 săptămâni.
- Cazurile de lungă durată și rezistente sunt tratate cu prednisolon și bronhodilatatoare.

Î. Oferiți o scurtă descriere a pneumoniei de aspirație.

- Apare din cauza pătrunderii anormale de lichide, substanțe exogene sub formă de particule sau secreții endogene în căile respiratorii inferioare. Este de două tipuri: pneumonie de aspirație chimică și pneumonie de aspirație bacteriană.
- Alte sindroame de aspirație includ abcesul pulmonar și pneumonia lipoidală exogenă.

Factori predispozanți

- Scăderea conștienței (inclusiv după anestezie).
- Disfagie din deficite neurologice.
- Tulburări ale tractului gastrointestinal superior, inclusiv boala esofagiană, intervenții chirurgicale care implică căile aeriene superioare sau esofagul și refluxul gastric.
- Perturbarea mecanică a închiderii glotice sau a sfincterului cardiac din cauza traheostomiei, intubării endotraheale, bronhoscopiei, endoscopiei superioare și alimentației nazogastrice.
- Afecțiuni diverse, cum ar fi vărsături prelungite, hrăniri cu tub de volum mare și gastrostomia alimentară.

Pneumonie prin aspirație chimică

- Apare din cauza aspirării unor substanțe toxice pentru caile respiratorii inferioare, independent de infecția bacteriană. Include pneumonita chimică asociată cu aspirarea acidului gastric (sindromul Mendelson).

Caracteristici clinice

- Debut brusc al simptomelor cu febră scăzută și dispnee proeminentă.
- Examenul evidențiază cianoză și crepitații difuze.
- Radiografia toracică arată infiltrate care implică segmente pulmonare dependente care se dezvoltă de obicei în 2 ore de la aspirație.
- Unii pacienți au o evoluție fulminantă și mor la scurt timp după aspirație, probabil din cauza SDRA. Alții au o îmbunătățire clinică rapidă cu curățarea radiografiei toracice. Un alt subgrup de pacienți prezintă o îmbunătățire rapidă inițială, dar apoi dezvoltă noi infiltrate în expansiune pe radiografia toracică care reprezintă probabil o infecție bacteriană secundară suprapusă plămânului afectat de acid.

Tratament

- Aspirația traheală pentru curățarea fluidelor și a particulelor.
- Susținerea respirației, inclusiv ventilația mecanică, dacă este necesar.
- Utilizarea corticosteroizilor este controversată.
- Antibioticele sunt adesea administrate, deși nu există dovezi că bacteriile sunt importante în evenimentele acute.

Pneumonie de aspirație bacteriană

- Cea mai comună formă de pneumonie prin aspirație este cauzată de bacterii care se află în mod normal în căile respiratorii superioare sau stomac.
- În general, observată la pacienții spitalizați care au reflex depresiv, tulburări de deglutiție sau sondă nazogastrică sau endotraheală. Se observă și la persoanele în vârstă și la pacienții cu tulburări de conștiență din cauza ingerării de droguri și alcool, accident vascular cerebral etc.

Caracteristici clinice

- Rezultatele prezente în pneumonia de aspirație datorată infecției bacteriene sunt foarte variabile și depind de bacteriile implicate și de starea gazdei.
- Cele mai multe cazuri implică bacterii anaerobe care se află în mod normal în crăpăturile gingivale.
- Majoritatea pacienților prezintă manifestări obișnuite de pneumonie, inclusiv tuse, febră, spută purulentă și dispnee, dar procesul evoluează pe o perioadă de câteva zile sau săptămâni în loc de ore.
- Mulți pacienți au scădere în greutate și anemie cauzate de procesul cronic.
- Examenul oral poate evidenția boala parodontală.

Diagnostic

- Prezența secreției putrede în spută este considerată un diagnostic al infecției anaerobe.
- Radiografia toracică arată implicarea segmentelor pulmonare dependente care sunt favorizate în aspirație; lobii inferiori când aspirația are loc în poziție verticală; iar segmentele apicale ale lobilor inferiori sau segmentul posterior al lobilor superiori când aspirația are loc în poziție decubit.

Tratament

- Anterior, antibioticul de elecție pentru tratamentul pneumoniei de aspirație și al abcesului pulmonar care implică bacterii anaerobe a fost penicilina. Cu toate acestea, aproximativ 25% din cazuri implică bacterii anaerobe producătoare de penicilinază.
- Clindamicina (600 mg la 8 ore IV, urmate de 300 mg la 6 ore pe cale orală) este acum medicamentul preferat pentru infecțiile anaerobe de deasupra diafragmei, inclusiv infecțiile pulmonare.
- Regimurile alternative care par eficiente includ amoxicilină-clavulanat sau fluorochinolone mai noi (levofloxacină și gemifloxacină).
- Nu utilizați metronidazolul singur, deoarece monoterapia este asociată cu o rată de eșec de aproximativ 50%.

Î. Ce se înțelege prin pneumonie dobândită în spital (pneumonie nosocomială)? Cum le vei gestiona?

- Pneumonia care se dezvoltă în spital la un pacient care a fost internat mai mult de 48 de ore trebuie considerată ca fiind dobândită în spital. Infecția nu trebuie să fie în starea de incubație în momentul internării.
- O subcategorie a pneumoniei nosocomiale este VAP care apare la pacienții care au fost sub suport ventilator din orice motiv. Pneumonia este clasificată ca VAP dacă apare după 48 de ore de ventilație mecanică. VAP cu debut precoce apare în primele 4 zile de la spitalizare, în timp ce VAP cu debut tardiv se dezvoltă la 5 sau mai multe zile după internare. Pnemoniile cu debut tardiv sunt de obicei asociate cu organisme multirezistente (**MDR**).
- Organismele care cauzează pneumonii dobândite în spital sunt diferite de cele care provoacă CAP.
- Gama de organisme care cauzează pneumonii dobândite în spital este foarte largă, dar există o predominanță a bacteriilor Gram negative precum speciile *Pseudomonas*, speciile *Escherichia*, speciile *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, speciile *Acinetobacter* și speciile *Enterobacter*.

Factori de risc pentru pneumonia nosocomială

- Aspirația secrețiilor orofaringiene
- Poziția în decubit dorsal la pacienții internați
- Starea prelungită în spital
- Fumatul de țigară
- Creșterea vârstei
- Uremie
- Alcoolism
- Utilizarea prealabilă a antibioticelor
- Intubația endotraheală
- Malnutriție
- Neutropenie
- Profilaxia ulcerului de stres folosind blocanți de histamină și inhibitori ai pompei de protoni (PPI)

- Pneumonia nosocomială este diagnosticată clinic la pacienții care au fost internați timp de cel puțin 48 de ore și ulterior dezvoltă un infiltrat nou sau progresiv la imagistica toracică, însoțit de cel puțin două din cele trei semne sistemice: febră, leucocitoză și spută purulentă.
- Pacienții cu pneumonie dobândită în spital trebuie să facă hemoculturi și trebuie făcute încercări viguroase de a obține secreții respiratorii pentru identificarea organismului și determinarea sensibilității acestuia la antibiotice.
- Terapia empirică constă în general dintr-o cefalosporină de generația a treia împreună cu o aminoglicozidă (gentamicină sau amikacină).
- Dacă rezistența la multiantibiotice este o problemă în spital, atunci pneumonia cauzată de organisme Gram pozitive trebuie tratată cu vancomicină sau teicoplanină sau linezolid. Pentru pneumonia Gram-negativă, trebuie utilizată o [3-lactamă activă împotriva *Pseudomonas* (ceftazidimă, cefoperazonă, cefepimă, piperacilină + tazobactam sau meropenem) sau o fluorochinolone (ciprofloxacină sau levofloxacină) + un aminoglicozid.
- O altă abordare este „terapia de de-escaladare” în care sunt inițiate combinații de antibiotice active împotriva organismelor Gram-pozitive și Gram-negative, ținând cont de datele disponibile la nivel local privind modelul de rezistență. Antibioticele sunt reduse odată ce rezultatele culturilor sunt disponibile.

Prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului

- Spălarea riguroasă a mâinilor de către îngrijitori
- Poziționarea pacientului semireclinat pentru a preveni aspirația
- Suport nutrițional adecvat
- Evitarea distensiei gastrice
- Îndepărtarea precoce a sondelor endotraheale și nazogastrice
- Aspirație subglotică continuă
- Utilizarea sucralfatului (pentru profilaxia ulcerului de stres)
- Evitarea antibioticului profilactic

Î. Cum clasificați micobacteriile? Dați o seamă despre bolile produse de ei.

Q. Descrieți micobacterii, altele decât tuberculoza (MOTT).

Î. Scrieți o scurtă notă despre micobacteriile netuberculoase (NTM).

- Micobacteriile sunt împărțite în trei grupe:
 - Complexul *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* și *M. africanum*).
 - *Mycobacterium leprae*.
 - Micobacterii atipice sau micobacterii netuberculoase (NTM) sau micobacterii, altele decât tuberculoza (MOTT).
- MOTT sau NTM sunt omniprezente în mediu. Prin urmare, izolarea lor dintr-un loc care nu este în mod normal steril (de exemplu, spută, piele sau urină) nu constituie dovada bolii. Dovezile privind transmiterea de la om la om lipsesc.
- Metoda clasică pentru izolarea micobacteriilor este cultura lor pe un mediu solid (cum ar fi mediul LJ). Cu toate acestea, acest lucru poate dura până la 2-3 luni.
- Cultura în bulion lichid folosind sistemul radiometric BACTEC scurtează timpul necesar cultivării micobacteriilor.
- Sondele moleculare sunt acum folosite pentru identificarea rapidă a unor specii importante.
- În mod tradițional, pe baza ratelor de creștere și a producției de pigment în cultură, NTM au fost clasificate în patru grupe (clasificare Runyon) : NTM cu creștere lentă și NTM cu creștere rapidă (Grupul IV). NTM cu creștere lentă sunt în continuare subclasificate în trei categorii pe baza producției de pigment în cultură.
 - Grupa I — Fotocromogene (P) care sunt producători de pigment în prezența luminii.
 - Grupa II – Scotocromogeni (S) care sunt producători de pigment în absența luminii.
 - Grupa III – Noncromogeni (N) care nu produc nici un pigment.
- Pacienții cu boală pulmonară NTM prezintă adesea o boală pulmonară structurală predispozantă, adică boală pulmonară obstructivă cronică, fibroză chistică, bronșiectazie, pneumoconioză, tuberculoză anterioară sau aspirație cronică.

Boli cauzate de diferite NTM și tratamentul lor

Agent	Boala diseminată	Boală localizată		Tratament
		Plămânii	Ganglioni limfatici Piele	
• Complexul <i>M. avium intracellulare</i> (N)	Da; tipic în SIDA cu celule CD4 <50/pL (febră, transpirație nocturnă, diaree, dureri abdominale, scădere în greutate cu sau fără hepatosplenomegalie ; sânge	Cavități în fibroza chistică și COAD	Da (rare pentru 80% cazuri de limfadenită - asociată cu NTM	Rifabutină, claritromicină și etambutol; adăugați streptomicina în cazurile severe. Pentru limfadenită, excizia completă a ganglionului limfatic implicat, dacă este posibil

iar culturile măduvei osoase pot fi pozitive)

Agent	Boala diseminata	Boală localizată			Tratament
		Plămâ	Ganglioni	Piele	
• <i>M. kansasii</i> (P)	Rar	Da	Rar	Rar	Rifampicina, INH, etambutol, streptomicina
• <i>M. marinum</i> (P)	Rar	—	Rar	Da	
• <i>M. ulcerans</i> (N)	Rar	—	—	Da (ulcerul lui Buruli)	Cotrimoxazol, etambutol, rifampicină, claritromicină Debridare
• <i>M. xenopi</i> (S)	Rar	Rar	*	-	La fel ca și pentru <i>M. avium</i>
• <i>M. szulgai</i> (S)	Rar	Rar	-	Da	Rifampicină, INH, etambutol
• <i>M. scrofulaceum</i> (S)	Rar	Rar	Da	Rar	La fel ca și pentru <i>M. avium</i>
• <i>M. fortuitum</i> (grupa IV)	Rar	Rar	Rar	Da	Imipenem, amikacin, ciprofloxacina, sulfonamide, clofazimină
• <i>M. chelonae</i> (grupa IV)	Rar		—	Da	Debridare, claritromicină, imipenem, clofazimină, amikacină, linezolid

Q. Discutați patogenia, patologia, manifestările clinice și diagnosticul tuberculozei pulmonare primare.

Î. Scrieți pe scurt despre complexul primar al complexului lui Ranke și Chon.

Patogenie și Patologie

- Prima infecție a plămânului cu bacilul tuberculos este cunoscută sub numele de tuberculoză pulmonară primară.
- Micobacteriile sunt transportate în particule aeropurtate (nuclee de picături) cu diametrul de 1-5 micrometri. Transmiterea are loc atunci când o persoană inhalează nuclee de picături care conțin *M. tuberculosis*, iar nucleele de picături traversează gura sau căile nazale, căile respiratorii superioare și bronhiile pentru a ajunge la alveolele plămânilor.
- Din acest loc primar de infecție, bacilii sunt transportați la ganglionii limfatici prin intermediul limfaticii, iar ganglionii hilari se măresc. Această leziune parenchimatosa (leziunea lui Ghon) cu ganglionii limfatici regionali (hilari) măriți și gita limfatică interconectată este cunoscută ca complexul primar al Ranke (complexul lui Ghon).
- Leziunea parenchimatosa este subpleurală și este de obicei localizată în partea inferioară a lobului superior, în partea superioară a lobului inferior sau a lobului mijlociu.
- Bacilii din alveole invadează și se reproduc și în macrofagele alveolare care interacționează cu limfocitele T, rezultând diferențierea macrofagelor în histiocyte epitelioid. Histiocytele epitelioid și limfocitele se agregază în grupuri mici, rezultând granulome. În granulom, limfocitele T CD4+ secretă citokine, cum ar fi interferon- γ , care activează macrofagele pentru a distruge bacteriile cu care sunt infectate. Limfocitele T CD8+ (celulele T citotoxice) pot ucide direct celulele infectate.

- Reacția imunologică menționată mai sus apare după aproximativ 3-8 săptămâni de infecție (până la momentul conversiei tuberculei), când caracteristicile patologice clasice ale tuberculozei pot fi găsite în proporții variate. Aceasta este o leziune granulomatoasă care conține celule epitelioidale derivate din macrofage, celule gigantice Langhans cu nuclei multipli derivate și din macrofage, limfocite și diferite grade de fibroză. Mai târziu, în centru apare o formă ciudată de necroză, cunoscută sub numele de caseation. Țesutul cazeos poate deveni ulterior calcificat. Dar dacă leziunea progresează, țesutul cazeos poate deveni lichefiat pentru a forma material purulent. Acest material poate fi descărcat într-o bronhie, ducând la cavitația leziunii. Cu toate acestea, cavitația este considerată una dintre manifestările tuberculozei pulmonare postprimare.
- Modificările patologice la nivelul ganglionilor limfatici sunt asemănătoare cu cele ale leziunii parenchimatoase.

Manifestări clinice

- Infecția primară apare de obicei în copilărie. Un istoric de contact cu un caz de tuberculoză activă este prezent în multe cazuri.

Simptome

- Marea majoritate sunt asimptomatice.
- O minoritate poate prezenta o scurtă boală febrilă asemănătoare gripei, care nu durează mai mult de 7-14 zile. Apare în momentul conversiei tuberculei.
- Dacă infecția este severă sau rezistența gazdei este scăzută, copilul poate părea vag rău, cu poftă de mâncare redusă, nervozitate și lipsă de greutate.
- Ocazional este prezentă o ușoară tuse uscată. Wheeze poate fi rar prezent.

Semne fizice

- În marea majoritate, nu există semne fizice anormale.
- Când leziunea este severă sau extinsă, pot fi prezente semne de debilitate generală. Copilul este slab, palid și agitat, cu părul mai puțin lucios și pielea mai puțin elastică.
- De obicei, nu există semne fizice anormale în piept. Uneori, pot exista câteva crepitații peste o componentă pulmonară mare a complexului primar. Semne fizice mai extinse în piept rezultă din complicații.
- Eritemul nodos poate însoți tuberculoza pulmonară primară. Acestea sunt leziuni roșii-albastrii, în relief, sensibile, cutanate pe tibie și mai rar pe coapse. La unii pacienți, se asociază cu febră și poliartralgie. Reacția tuberculină este puternic pozitivă în acest grup. Eritemul nodos este observat și în alte afecțiuni, cum ar fi sarcoidosis, infecții streptococice și reacții la medicamente.
- Simptomele și semnele pot rezulta din progresia complexului primar sau din complicațiile complexului primar (a se vedea „soarta complexului primar”).

Soarta complexului primar

- În marea majoritate, focalizarea primară se vindecă complet cu sau fără calcificare. Mecanismele prin care sistemul imunitar controlează bacilii nu sunt bine definite, dar se crede în general că imunitatea mediata de celule (atât celulele T CD8+ cât și CD4+) joacă un rol critic.
- În unele cazuri, focarul principal este blocat de țesut collagen, bacilii tuberculoși încetează să se divizeze și boala devine latentă. Cu toate acestea, aceste leziuni latente se pot reactiva mai târziu, dând naștere la tuberculoză pulmonară activă post-primară.
- La câțiva indivizi, leziunea primară în plămân poate fi activ progresivă de la început (tuberculoză pulmonară progresivă sau tuberculoză pulmonară primară progresivă).
- În câteva cazuri, vindecarea, în special a ganglionilor limfatici, este incompletă și bacilii tuberculoși viabili pot intra în sânge. Ca urmare, are loc diseminarea hematogenă, rezultând leziuni tuberculoase în altă parte. Formele hematogene pot fi de două tipuri:
 - Forma acută, care este mai probabil să apară la sugari sau copii mici, are ca rezultat tuberculoză miliară sau meningită tuberculoasă.
 - Forma cronică în care se dezvoltă leziuni tuberculoase în plămâni, oase, articulații și rinichi. Aceste leziuni se pot dezvolta la luni sau chiar ani după infecția primară.

- În unele cazuri, infecția poate fi transportată de limfatice de la ganglionii mediastinali la pleura sau pericard, rezultând pleurezie tuberculoasă cu revărsat sau pericardită tuberculoasă cu revărsat.
- Complicațiile bronșice rezultate din complexul primar sunt următoarele:
 - Ganglionii limfatici mediastinali măriți pot comprima o bronhie, ducând la colapsul pulmonar. Comprimarea bronhiei lobului mediu este deosebit de comună, ducând la colaps-consolidare și modificări bronșiectatice. Acesta poate fi prezent mai târziu ca „sindromul lobului mijlociu”.
 - Ganglionul limfatic tuberculos poate ulceră prin peretele bronșic și deversa material cazeos în lumen. Acest lucru duce la răspândirea bronșică la lobul sau segmentul aferent.
 - Rareori, bronhia este atât de comprimată încât să rezulte o acțiune a supapei cu captarea aerului. Acest lucru duce la emfizem obstructiv.
 - Calcificarea într-un focar primar sau într-un ganglion limfatic poate fi ulterior extrudată într-o bronhie ca „bronholit”, prezentându-se ca hemoptizie.

Diagnostic

- Antecedente de contact cu un caz de tuberculoză activă.
- Testul la tuberculina este foarte valoros la copii. Un test pozitiv la un copil neimunizat anterior indică puternic boala. Un test negativ face diagnosticul foarte puțin probabil.
- Radiografia toracică poate vizualiza complexul primar ca o leziune parenchimatooasă periferică și un ganglion limfatic hilar mărit.
 - La copii, componenta glandulară (ganglionul limfatic hilar mărit) a complexului este mai evidentă decât componenta pulmonară.
 - La adulți, componenta pulmonară (leziunea parenchimoasă periferică) a complexului este mai evidentă decât componenta glandulară.
- Examen bacteriologic:
 - Examinarea sputei este de preferat, dar este rareori disponibilă. Alternativ, pot fi examinate trei tampoane laringiene sau spălări gastrice a jeun.
 - Izolarea bacililor tuberculi prin examen direct sau cultură confirmă diagnosticul.

Q. Discutați patogenia, patologia, manifestările clinice, complicațiile și diagnosticul tuberculozei pulmonare postprimare.

Patogeneza

- Tuberculoza pulmonară post-primară poate apărea în oricare dintre cele patru moduri:
 1. Progresia directă a unei leziuni primare.
 2. Reactivarea unei leziuni primare latente.
 3. Răspândire hematogenă la plămâni.
 4. Suprainfecție exogenă (reinfectare).
- Tuberculoza pulmonară postprimară se prezintă în principal ca boală parenchimatooasă cu doar o creștere minimă a ganglionilor limfatici. Caracteristica patologică caracteristică este cavitatea tuberculoasă care se formează atunci când centrul caseat și lichefiat al unei leziuni pulmonare tuberculoase este descărcat într-o bronhie.
- Locurile comune de afectare sunt segmentele apicale și posterioare ale lobului superior sau segmentul apical al lobului inferior. Această predilecție se poate datora unei bune ventilații și scăderii aportului de sânge și limfatic a acestor regiuni în postura erectă.

Condiții care favorizează reactivarea/reinfectarea tuberculozei

<ul style="list-style-type: none"> • Malnutriție • Diabet • tratament imunosupresiv (inclusiv steroizi) • Infecția HIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofilie • Insuficiență renală cronică • Silicoză • Tumori maligne
--	--

Patologie

Tipuri histologice de leziuni

- În dezvoltarea unei leziuni individuale, există o fază inițială pre-exudativă care este urmată de o fază exudativă. În cele mai multe cazuri, leziunea exudativă trece la cazeație, caracterizată prin dezvoltarea unei substanțe brânzoase.
- În jurul marginii cazeației se dezvoltă așa-numitele „leziuni productive”. Aici macrofagele se transformă în celule epitelioidale și celule gigantice (celule gigantice ale lui Langerhans). Agregarea celulelor epitelioidale și a celulelor gigantice în aglomerări formează „tuberculi” clasici. Limfocitele sunt, de asemenea, observate în astfel de leziuni. Cu toate acestea, există foarte puțini bacili în astfel de leziuni.
- Dacă aceste leziuni regresează, fibroblastele apar pe scenă conducând la depunerea de fibrină (fibroză) la locul leziunii. Materialul cazeos poate fi reabsorbit sau poate deveni blocat de țesutul fibros și se poate calcifica.
- Dacă leziunea se dovedește progresivă, materialul cazeos se lichefiază și se descarcă într-o bronhie astfel încât se formează o cavitate. Formarea cavității oferă un teren de reproducere foarte favorabil pentru bacili. Peretele cavității este de obicei căptușit cu material cazeos înmuiat în care se dezvoltă bacilii. Grosimea peretelui variază. În cazurile netratate, peretele cavității este gros, stratul cazeos de căptușeală din interior este mai gros și poate exista un strat fibros exterior și superficial față de acesta este un strat de atelectazie alveolară. În cazurile tratate corespunzător, elementele cazeoase dispar treptat și în cele din urmă poate rămâne o cavitate epitelializată cu pereți subțiri. Uneori, un mecanism de supapă de reținere rezultă din implicarea mucoasei bronșice. Acest lucru permite aerului să pătrundă într-o cavitate în timpul inspirației, dar împiedică evacuarea acestuia în timpul expirației. Acest lucru poate duce la o cavitate mare cu pereți subțiri. Uneori, materialul necrotic din interiorul bronhiei poate bloca complet lumenul, ducând la reabsorbția aerului din cavitate și la închiderea acesteia.
- Leziunile secundare pot fi observate în jurul leziunii sau cavității principale sau în alte părți ale ambilor plămâni. Acestea pot rezulta din răspândirea bronșică sau răspândirea hematogenă.

Aspecte macroscopice

- Dacă leziunile sunt limitate, lobii superiori sunt de obicei implicați. Poate fi implicat un lob întreg (pneumonie tuberculoasă).
- Zonele și cavitățile cazeoase mari sunt trăsături caracteristice tuberculozei pulmonare postprimare. Cavitățile pot fi simple sau multiple, uneori multiloculare, de dimensiuni variabile, cu grosimi variate a pereților. Uneori, un vas pulmonar poate fi văzut traversând o cavitate.
- În boala cronică, există o fibroză grosieră și o distorsiune a arhitecturii pulmonare. În plus, pot exista calcificări și bronșiectazii.

Caracteristici clinice

Simptome

- Mulți pacienți nu prezintă simptome, iar tuberculoza poate fi detectată la radiografiile de rutină.
- O trăsătură caracteristică a tuberculozei este apariția treptată a simptomelor în săptămâni sau luni.
- Orice pacient care a avut tuse mai mult de 2 săptămâni sau febră mai mult de 2 săptămâni cu sau fără scădere în greutate sau transpirații nocturne asociate trebuie investigat pentru tuberculoză pulmonară.

Simptome generale

- Pierderea în greutate și pierderea poftei de mâncare.

- Febră, în special creșterea temperaturii seara.
- Transpirații nocturne.
- Oboseală, stare de rău.
- Simptome mentale.
- amenoree.

Simptome respiratorii

- Tusea este cel mai consistent simptom.
- Sputa, care poate fi mucoasă, purulentă sau pătată de sânge.
- Hemoptizia este un simptom clasic.
- Durere în piept rezultată din pleurezie, mialgie intercostală sau fractură de tuse.
- Respirația este o caracteristică a bolii avansate și extinse.

- Wheze localizat rezultat din ulcerarea locală și îngustarea unei bronhii majore.
- Răceala recurentă este uneori un simptom prezent.
- Pneumonia (cu prezentare acută) care se dovedește a fi tuberculoasă este un alt mod de prezentare.

Semne fizice

- Paloare și cașexie în cazuri avansate.
- Febră, tahicardie și tahipnee.
- Bătul cu degetele este neobișnuit, dar poate fi prezent în bolile cronice cu spută purulentă.

Semne fizice în piept

- Adesea nu există semne anormale.
- Cel mai frecvent semn sunt crepitațiile fine în partea superioară (apice) a unui sau ambilor plămâni. Acestea se aud în special la respirația adâncă după tuse (crepitații post-tusive). Mai târziu, în partea superioară poate apărea totuși la percuție sau chiar respirație bronșică. Uneori, există o respirație șuierătoare localizată din cauza bronșitei tuberculoase locale sau a presiunii de către un ganglion limfatic pe o bronhie. În tuberculoza cronică cu fibroză, pot fi prezente dovezi de pierdere de volum și deplasare mediastinală.
- semne fizice clasice de consolidare, cavitație, colaps, fibroză, bronșiectazie, revărsat pleural sau pneumothorax.

Complicațiile tuberculozei pulmonare

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hemoptizie • Pneumotorax • Infecția secundară a cavității • Revărsat pleural • Empyema | <ul style="list-style-type: none"> • Persistența cariilor chiar și după tratament • Infecția cariilor cu <i>Aspergillus</i> • Carcinom cicatricial • Răspândirea tuberculozei la alte organe • Insuficiență respiratorie și insuficiență cardiacă dreaptă • amiloidoză • Anemie |
|--|--|

Investigații

Examinare de sânge

- Anemie moderată.
- Numărul de celule albe este de obicei normal sau sub normal.
- VSH este de obicei crescută.
- Hiponatremia și hipokaliemia pot fi prezente în boala severă.
- Ocazional, sunt observate teste ale funcției hepatice afectate.

Examenul radiologic al toracelui

- O radiografie toracică normală în scopuri practice exclude tuberculoza. Caracteristicile radiologice ale tuberculozei sunt prezentate în continuare în capitol.
- CT toracic poate fi util în evaluarea leziunilor parenchimatoase și a ganglionilor limfatici.
- ^{18}F -FDG și scanările PET cu ^{11}C -colină pot fi efectuate la pacienți selectați.

Examinarea sputei

- Examenul microscopic al frotiului de spută rămâne cea mai importantă investigație. OMS recomandă ca două probe de spută să fie examinate pentru screening-ul cazurilor de tuberculoză în locurile în care există un sistem extern de asigurare a calității funcțional, unde volumul de muncă este foarte mare și resursele umane sunt limitate. Prezența a cel puțin unui bacil acido-resistent în cel puțin o probă de spută în astfel de probe indică tuberculoză pulmonară cu spută pozitivă.
 1. Un prim specimen de pată atunci când pacientul se prezintă.
 2. Un exemplar de dimineață devreme în g constând din toată spută crescută în primele 1-2 ore.
- Dacă sistemul de asigurare a calității nu este disponibil, atunci trebuie examinate trei specimene de spută.

1. Un prim specimen de pată atunci când pacientul se prezintă.
2. Un exemplar de dimineață devreme constând din toată spută crescută în primele 1-2 ore.
3. Un al doilea eșantion local când pacientul se întoarce cu un specimen de dimineață devreme.
 - » Un caz de tuberculoză pulmonară cu frotiu pozitiv este definit ca unul cu:
 - a. două sau mai multe examene inițiale de frotiu de spută pozitive pentru bacil acido-resistent sau
 - b. un frotiu de spută pozitiv pentru bacil acido-resistent plus anomalii radiografice în concordanță cu tuberculoza pulmonară activă, determinată de un medic, sau
 - c. un frotiu de spută pozitiv pentru AFB plus cultură de spută pozitiv pentru *M. tuberculosis*.
- Cultura de spută pentru bacilul tuberculos poate fi făcută, dar rezultatele devin disponibile numai în 4-8 săptămâni. Testele de rezistență la medicamente ar trebui făcute în cazuri selectate. În toate situațiile cu o prevalență HIV de > 1 % la femeile însărcinate sau > 5 % la pacienții cu tuberculoză, cultura sputei trebuie efectuată la pacienții cu frotiu negativ al sputei.

Tampoane laringiene

- În timp ce ia un tampon, pacientul tușește, iar tamponul prinde puțin mucus. Acesta este trimis pentru cultură.

Aspirația gastrică (lavaj gastric sau spălături gastrice)

- Poate fi utilizat la copii, deoarece sputa este dificil de obținut de la ei. Postul dimineața devreme (cel puțin 4 ore la copii și 3 ore la sugari) spălările gastrice pot arăta bacili tuberculi. Pentru aceasta, se introduce o sondă nazogastrică sterilă în stomac și se injectează 20 ml de soluție salină normală sterilă. După 1 minut, aspirați cât mai mult posibil. Aspiratul trebuie examinat prin frotiu și cultură.

Lavaj bronhoalveolar

- Lichidul de lavaj bronhoalveolar dă rezultate mai pozitive, dar este rezervat cazurilor selectate.

Testul pentru tuberculina

- Testarea tuberculină ca instrument de diagnosticare este mult mai puțin valoroasă. Acest lucru se datorează parțial pentru că testul poate fi negativ din cauza malnutriției sau a altor boli, chiar și atunci când pacientul are tuberculoză activă. Pe de altă parte, multe persoane fără tuberculoză activă au teste pozitive.
- Un test puternic pozitiv este un punct în favoarea tuberculozei, dar un test negativ nu exclude tuberculoza.

Teste de eliberare a interferonului cu celule T (IGRA)

- Testele de interferon- γ (IFN- γ) pe bază de celule T sunt teste in vitro ale imunității celulare. Aceste teste măsoară răspunsul imun mediat de celule prin cuantificarea IFN- γ eliberat de celulele T ca răspuns la stimularea de către antigenele *Mycobacterium tuberculosis*.
- În prezent sunt disponibile două teste ex-vivo: ELISpot (T-SPOTTM.TB) care numără direct numărul de celule T secretoare de IFN- γ și ELISA din sânge integral (QuantiFERONTM-TB Gold In-Tube) care măsoară concentrația de secreție de IFN- γ .
- Ambele teste încorporează antigene care sunt mai specifice *M. tuberculosis*. Acești antigeni specifici includ ținta antigenică de secreție precoce-6 (ESAT-6) și proteina-10 din filtratul de cultură (CFP-10). Aceste antigene nu sunt împărtășite de nicio tulpină de BCG sau de majoritatea micobacteriilor netuberculoase (cu excepția *M. kansasii*, *M. marinum* și *M. szulgai*). Prin urmare, în comparație cu testul cutanat cu tuberculină, răspunsurile celulelor T la acești antigeni nu sunt confundate de vaccinarea anterioară cu BCG și, prin urmare, de un marker mai specific al infecției cu TB.
- Comparativ cu testul cutanat la tuberculină, testele pe bază de IFN- γ nu arată efect de stimulare asupra testelor repetate. Cu toate acestea, acest test necesită costuri ridicate și personal instruit. În plus, un test IFN- γ pozitiv nu indică infecție activă, deoarece este, de asemenea, pozitiv în tuberculoza latentă.
- OMS a recomandat împotriva utilizării IGRA pentru diagnosticarea tuberculozei active sau latente într-un mediu cu resurse limitate.

Alte metode de diagnostic

- În metoda MGIT (tub indicator de creștere a Mycobacteria), creșterea este detectată printr-un sistem de detectare non-radioactiv care utilizează fluorocromi pentru detectarea și screeningul medicamentelor.
- Detectarea creșterii radiometrice BACTEC: în această metodă, acidul palmitic marcat cu ^{14}C este încorporat într-un mediu de cultură lichid. Creșterea bacililor este detectată prin eliberarea de $^{14}\text{CO}_2$, produs ca urmare a metabolismului acidului palmitic de către micobacteriile viabile. Creșterea poate fi detectată în 4-8 zile.

- Analiza de sensibilitate la medicamente prin observare microscopică (MODS) care detectează bacilii *M. tuberculosis* pe baza formării cordonului, precum și rezistența la izoniazidă și rifampicină.
- Metode moleculare: Testele de amplificare a acidului nucleic (NAAT) sunt teste rapide care pot detecta cantități mici de material genetic (secvențe țintă de ADN sau ARN) din microorganism și se bazează pe amplificarea repetitivă a secvențelor țintă. Dacă organismul țintă nu este prezent în probă, nu va avea loc nicio amplificare. Pot fi utilizate o varietate de metode de amplificare, incluzând amplificarea acidului nucleic țintă, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau amplificarea unei sonde de acid nucleic, cum ar fi o reacție în lanț a ligazei. Aceste metode pot detecta micobacteriile în materialul de cultură sau în proba clinică direct.
- Testele cu sondă de linie și dispozitivul PCR microfluidic (GeneXpert®) permit atât detectarea rapidă a TB, cât și modelele de rezistență la medicamente. GeneXpert poate da rezultate în decurs de 2 ore și detectează rezistența la rifampicină. Testele cu sonde de linie detectează rezistența atât la rifampicină, cât și la izoniazidă.
- Fagi specifici micobacterienilor (fagi reporter) pentru a detecta gena luciferazei. Poate fi folosit pentru a detecta izolate rezistente la medicamente.

Q. Enumerați cauzele hemoptiziei în tuberculoza pulmonară.

Hemoptizie dintr-o cavitate pulmonară

- Pereții vaselor care traversează o cavitate suferă modificări atrofice din cauza degenerescenței inflamatorii și necrotice.
- Într-o perioadă de timp, aceste vase dezvoltă dilatare anevrismală. Aceste anevrisme (anevrism Rasmussen) se rup, rezultând hemoptizie.
- Ocazional, răspunsul alergic intens la antigenele bacililor tuberculoși dăunează pereților vaselor din și în jurul cavităților, ceea ce duce la hemoptizie.

Hemoptizia din tuberculoza endobronșică

- Tuberculoamele endobronșice (granuloamele tuberculoase) sunt înconjurate de vase cu o mică dilatație anevrismală. Ruptura acestor anevrisme are ca rezultat hemoptizie.
- Alternativ, ca urmare a unei infecții secundare, o parte a granulomului se poate desprinde, ducând la hemoptizie.

Hemoptizia ca o sechela a tuberculozei pulmonare

- O cavitate poate persista în ciuda epitelizării complete după terapie. Astfel de cavități sunt denumite „cavități deschise vindecate”. Dilatațiile anevrismale ar persista și în aceste cavități deschise vindecate. Aceste anevrisme se pot rupe, rezultând hemoptizie.
- Bronșiectazia lobului superior este o sechelă frecventă a tuberculozei pulmonare („bronșiectazie post-tuberculoasă”). Aceasta se prezintă ca bronșiectazie sicca sau bronșiectazie uscată, caracterizată prin atacuri repetate de hemoptizie fără producere de spută.
- Calcificarea într-un focar primar sau un ganglion limfatic poate fi ulterior extrudată într-o bronhie ca „bronholit”, care provoacă hemoptizie. Hemoptizia rezultă din erodarea bronholitului prin vasele de sânge.
- Cavitățile tuberculoase bine tratate și „vindecate” rămân uneori deschise și pot fi infectate de ciuperca *Aspergillus fumigatus*. Acest lucru are ca rezultat o minge fungică (aspergilom), care se poate prezenta ca hemoptizie severă.

Î. Oferiți o scurtă descriere a examenului frotiului de spută pentru micobacterii.

Î. Care sunt cauzele comune ale rezultatelor fals pozitive și fals negative ale examinării sputei?

Colecția de spută

- Pacientul ar trebui să fie învățat ce reprezintă „sputa” și cum să producă spută bronșică adecvată din „adâncimea toracelui”. Saliva și secrețiile nazofaringiene sunt improprii pentru examinare.
- Dacă pacientul eliberează bacili acido-rezistenți în spută, aceștia sunt mai probabil să fie găsiți într-un specimen produs dimineața devreme decât într-unul produs mai târziu în timpul zilei. Prin urmare, specimenul ideal de spută este cel care se produce dimineața devreme, înainte de micul dejun și înainte de a lua orice medicamente. Pentru comoditate, trei probe, după cum s-a menționat mai sus, sunt colectate în 2 zile. Cu toate acestea, în prezent, OMS recomandă două mostre pentru diagnostic atunci când există un sistem extern de asigurare a calității. O altă mișcare recentă este examinarea a două mostre în aceeași zi

(diagnostic „în aceeași zi”).

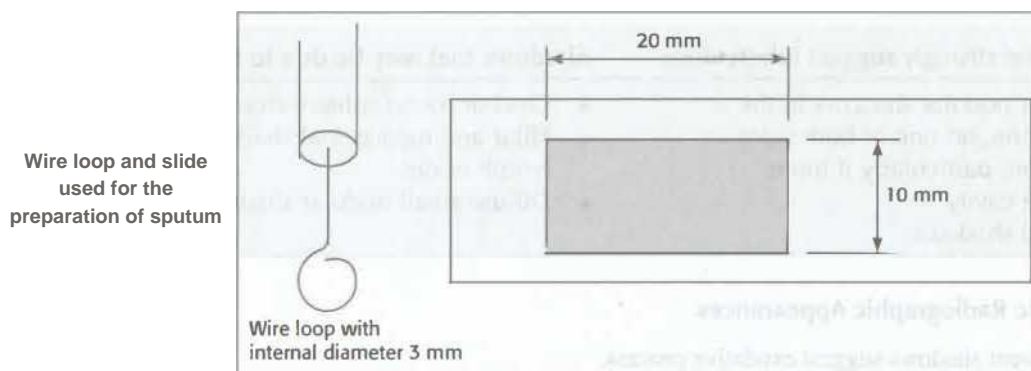
- Pacientul trebuie să-și clătească gura cu apă pură și să-și curețe dinții (fără a utiliza pastă de dinți sau dezinfectant) înainte de a tusi specimenul de spută. Dacă încercările repetate de tuse au eșuat, poate fi necesară inducția de aerosoli (trebuie făcută într-o cameră separată, bine ventilată), aspirație gastrică și bronhoscopie.

Depozitarea și transportul sputei și depozitarea probelor colorate

- Sputa colectată nu trebuie expusă la lumina directă a soarelui sau la căldură excesivă.
- În timpul depozitării specimenelor colorate, uleiul de imersie de pe lamă trebuie îndepărtat cu xilol.
- Fluorocromul își va pierde fluorescența odată cu depozitarea.

Prepararea frotiurilor

- Dacă cantitatea de spută este suficientă, este mai bine să se concentreze specimenul înainte de a pregăti frotiurile. La spută se adaugă o soluție de hidroxid de sodiu 4% (2 părți cu 1 parte de spută) și se incubează timp de 1 oră. Apoi se concentrează prin centrifugare. Supernatantul este îndepărtat cu pipetă, iar depozitul este utilizat pentru prepararea frotiurilor.
- Dacă nu se face concentrarea, selectați particulele de spută potrivite pentru pregătirea frotiului. Bacilii tuberculoși sunt cel mai probabil să se găsească în bucăți mici („linte”) de substanță gri-verzuie sau gălbuie, de consistență groasă, cremoasă. Astfel de blobs constau de obicei din țesut cazeos mort eliminat dintr-o cavitate a plămânului. Aceste pete trebuie separate cu grijă de restul sputei și transferate pe un tobogan.
- Proba este transferată pe o nouă lamă de sticlă (fără zgârieturi) cu o buclă de sârmă cu diametrul intern de 3 mm (standard OMS). Bucla de sârmă transferă aproximativ 0,01 ml de spută. Această spută este răspândită pe o suprafață de 200 mm² (10 mm X 20 mm). Frotiul trebuie fixat trecând peste o flăcără Bunsen având grijă să nu îl supraîncălzești.



Tehnici de colorare

- Două metode de colorare a bacililor tuberculi sunt de uz comun:

Metoda Ziehl-Neelsen

- Frotiurile fixe sunt păstrate pe suporturi de colorare. Petele sunt acoperite cu hârtie de filtru tăiată corespunzător. Carbol fuchsin este turnat peste hârtie de filtru și încălzit ușor până când frotiul se aburește. Frotiurile sunt apoi spălate sub apă de la robinet. Apoi, se adaugă acid sulfuric 25% pe frotiu și se lasă să se decoloreze timp de 2Vi minute. Frotiul este apoi spălat de două ori în apă și din nou decolorat cu alcool 95% timp de 2 minute. Se spală din nou în apă și se contraface cu albastru de metilen 0,1% timp de 10 secunde și se usucă. Frotiul uscat este examinat sub imersie în ulei.

Colorare cu fluorocrom

- Frotiul fix este acoperit cu 0,3% auraminfenol timp de 15 minute, apoi se spală cu apă și se decolorează de două ori cu 0,5% acid-alcool timp de 2 minute. Frotiul este apoi tratat cu soluție de permanganat de potasiu 0,1% timp de 30 de secunde. Proba este apoi spălată și uscată pentru examinare la microscop fluorescent. Este mai sensibil decât colorarea convențională cu ZN și microscopia. În prezent, se recomandă ca microscopia convențională cu fluorescență să fie înlocuită cu microscopia LED (diodă emițătoare de lumină) în timp ce se evaluează colorarea cu auramină.

- Câmpul observat prin microscopul fluorescent este mult mai mare decât cel observat prin lentila cu imersie în ulei, prin urmare o zonă mai mare poate fi acoperită într-o durată mai scurtă.
- Cu toate acestea, microscopul fluorescent necesită costuri ridicate și întreținere, abilități tehnice avansate de operare și - alimentare continuă cu tensiune constantă.

Rezultate fals-pozitive

- Particulele acido-rezistente, altele decât bacilii tuberculoși, pot da rezultate fals pozitive. Acestea includ unele particule de alimente, precipitații, alte microorganisme, materiale anorganice și artefacte. Aceste particule atunci când sunt tratate cu Ziehl-Neelsen sunt lăsate să se decoloreze.
- Pe lângă micobacterii, unele alte organisme pot prezenta o oarecare rezistență la acid (dar nu la 25% acid sulfuric) și includ *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Isospora* și *Cryptosporidium*.

Rezultate fals-negative

- Colectare inadecvată a sputei.
- Depozitarea inadecvată a probelor de spută și a frotiurilor colorate.
- Eșecul selectării particulelor de spută adecvate pentru pregătirea frotiului.
- Pregătirea inadecvată a frotiurilor sau a lamelor de colorare.
- Examinarea inadecvată a frotiului.

Q. Enumerați caracteristicile radiologice ale tuberculozei pulmonare.

- O radiografie toracică normală în scopuri practice exclude tuberculoza pulmonară.

Umbre care sugerează puternic	Umbre care se pot datora tuberculozei
<ul style="list-style-type: none"> • Umbre pete sau nodulare în zona superioară, pe una sau ambele părți • Cavitație, mai ales dacă există mai multe cavități • Umbre calcificate 	<ul style="list-style-type: none"> • Umbra solitară ovală sau rotundă (tuberculum) • Umbre hilare și mediastinale datorate ganglionilor limfatici măriți • Mici umbre nodulare difuze (tuberculoză miliară)

Aspecte radiografice caracteristice

- Umbrele moi confluențe sugerează un proces exudativ.
- Umbrele liniare, mai ales dacă produc distorsiuni ale fisurilor, traheei, mediastinului sau diafragmei, sugerează fibroză.
- Tuberculoamele - suprafețe mari cu aspect solid, care conțin cazeație și leziuni productive și măsoară 0,5-4,0 cm în diametru. Nodulii sateliti din jurul tuberculumului pot fi prezenți în până la 80% din cazuri. Din cauza metabolismului activ al glucozei cauzat de inflamația granulomatoasă activă, tuberculoamele pot acumula $^{18}\text{F-FDG}$ și pot produce puncte fierbinți în scanările PET (cum ar fi leziunile maligne).
- Umbrele albe foarte dense sugerează calcificarea.
- Zonele translucide alungite din zonele superioare sugerează bronșiectazie.
- CT este util în demonstrarea cariilor, calcificărilor, tuberculoamelor și ganglionilor limfatici. Ganglionii măriți prezintă în mod obișnuit o atenuare centrală scăzută, care reprezintă necroză cazeoasă și o intensificare a marginii periferice, care reprezintă marginea vasculară a țesutului inflamator granulomatos. O altă descoperire importantă asupra toracelui CT este semnul „copac în mugure” – opacități liniare și nodulare ramificate; acestea reflectă răspândirea endobronșică și se datorează prezenței necrozei cazeoase și inflamației granulomatoase de umplere și a bronhiolilor terminale și respiratorii și a canalelor alveolare înconjurătoare.
- La radiografie se pot observa revărsat pleural, empiem, aspergilom etc. Acestea trebuie considerate complicații ale tuberculozei pulmonare.
- Cavitația poate fi evidențiată numai dacă materialele lichefiate sunt tușite și aerul intră în cavitate. Cavitățile pot fi simple sau multiple, mici sau mari. Peretele cavității poate fi subțire sau gros, regulat sau neregulat.
 - În stadiile incipiente, peretele cavității este gros și neregulat. În faza cronică, peretele este subțire și regulat.
 - În timpul chimioterapiei, peretele cavității devine mai subțire și mai netedă.

- Cavitățile buloase cu pereți subțiri pot fi observate în cazurile tratate.
- Cavitatea întinsă cu pereți subțiri poate rezulta din cauza unui mecanism de supapă de reținere care funcționează în bronhia de drenare.
- O cavitate poate deveni „blocată”. Bronhia de drenare poate fi obstrucționată și, în loc să se prăbușească cavitatea, se poate umple cu material purulent sau cazeos („cavitatea blocată”).

Î. Scrieți o scurtă notă despre testarea tuberculină.

Î. Ce este testul Mantoux?

- Prima infecție cu bacilul tuberculos duce la dezvoltarea sensibilizării la proteina „tuberculină”. Când tuberculina (derivat proteic purificat sau PPD) este injectată în pielea unei persoane infectate, se dezvoltă o reacție locală întârziată în 24-48 de ore. Acest lucru se datorează în principal limfocitelor CD4+ sensibilizate anterior.

Tuberculine

- Există două tuberculine comune în uz curent:
 1. PPD-S a fost adoptat ca standard internațional pentru PPD de tuberculină de mamifer.
 2. PPD-RT23 este utilizat pe scară largă în studii epidemiologice din întreaga lume. RT înseamnă Research Tuberculin. Tween 80 este un detergent adăugat la tuberculină pentru a preveni adsorbția acesteia pe suprafața din sticlă sau plastic. Este cel mai des folosit în India.
- PPD este un amestec de peste 200 de proteine *M. tuberculosis*.

Testul Mantoux

- Este ideal să începeți testul cu 5 UI PPD-S sau 1 sau 2 UI PPD-RT23.

Metodă

- Alegeți o zonă de piele la joncțiunea treimii mijlocii și superioare a suprafeței de flexie a antebrațului stâng. Curățați zona cu apă și săpun și lăsați-o să se usuce. Folosind o seringă cu tuberculină și un ac intradermic, injectați 0,1 ml de soluție de tuberculină strict intradermic. Ar trebui să producă o papule în piele cu diametrul de 5-6 mm.

Citirea și interpretarea rezultatului

- Testul se citește după 48-72 de ore. Dacă a avut loc o reacție, va apărea o zonă de eritem (roșeață) și o zonă de indurație (îngroșare) a pielii. Măsurați diametrul indurației pe axa transversală a brațului. Cantitatea de eritem (roșeață) prezentă nu este importantă.
- O reacție pozitivă este o zonă de indurare a pielii cu un diametru de 10 mm sau mai mult. Acesta este un punct în favoarea diagnosticului. Dar amintiți-vă că mulți oameni normali au un test pozitiv și așa și după vaccinarea anterioară BCG. Majoritatea sugarilor imunizați cu BCG la naștere au un test de tuberculină negativ la 1-2 ani. La sugarii imunizați după 1 an, reacția tuberculină rămâne adesea pozitivă timp de câțiva ani. Poate fi pozitiv și în infecțiile cu NTM. Cu toate acestea, un test puternic pozitiv este deosebit de valoros la copii, în special la copiii foarte mici.
- Dacă diametrul este sub 10 mm, testul este negativ. Dar un test negativ nu exclude tuberculoza. Un pacient cu tuberculoză activă poate avea un test la tuberculină suprimat (fals negativ) din cauza unui număr de factori - de exemplu malnutriție, infecții virale, infecție cu HIV, rujeolă, varicela, febră glandulare, cancer, infecții bacteriene severe (inclusiv tuberculoza), corticosteroizi și medicamente similare.

Î. Cum faceți o evaluare a activității tuberculozei?

- O spută pozitivă, mai ales dacă se repetă, indică cu siguranță activitate.
- Prezența unor simptome precum tusea, oboseala sau pierderea în greutate sugerează activitate.
- Detectarea crepitațiilor la auscultare, dacă persistă, este în favoarea activității.
- Există anumite apariții radiologice care sugerează activitate:
 - Prezența unei cavități indică întotdeauna activitate, dacă nu se dovedește altfel.
 - Umbrele moi, chiar dacă foarte mici, sugerează activitate.

- Dacă umbrele sunt extinse, activitatea este foarte probabilă.
- Progresia umbrilor în razele X în serie sugerează activitate.
- Un VSH crescut poate indica o activitate.
- Un test cu tuberculină puternic pozitiv este destul de compatibil cu o leziune activă, dar un test negativ sau slab pozitiv nu este foarte probabil în prezența activității (vezi „fals negativ” de mai sus).

Q. Descrie infecția latentă cu tuberculoză.

- Infecția cu tuberculoză latentă este o afecțiune în care o persoană este infectată cu *M. tuberculosis*, dar în prezent nu are boală tuberculoasă activă. În timpul infecției latente, sistemul imunitar al gazdei este capabil să conțină bacilii într-o stare de persistență nereplicativă.
- Se estimează că 2 miliarde de persoane din întreaga lume au infecție latentă și sunt expuse riscului de reactivare.

Grupuri de persoane cu risc ridicat de infecție cu tuberculoză latentă

- Angajații instituțiilor de îngrijire pe termen lung, spitale și laboratoare medicale
 - Persoane care au contact strâns cu cineva cunoscut sau suspectat a avea tuberculoză activă
 - Rezidenți și angajați ai unităților de locuit în comun, inclusiv închisori și închisori, case de bătrâni, spitale și adăposturi pentru persoane fără adăpost
 - Unele populații cu venituri mici, defavorizate din punct de vedere medical
-

- Pacienții cu tuberculoză latentă sunt expuși riscului de a evolua spre tuberculoză activă. Aproximativ 5-10% este riscul de progresie pe parcursul vieții.

Grupuri cu risc crescut de progresie

- Copii mai mici de cinci ani
 - Persoanele cu infecție HIV
 - Persoane infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* în ultimii doi ani
 - Consumatorii de droguri injectabile
 - Persoane cu antecedente de tuberculoză netratată sau tratată inadecvat
 - Silicoză
 - Persoane cu afecțiuni imunocompromisante:
 - Utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor sau a altor imunosupresoare (inclusiv anti-TNF-α)
 - Insuficiență renală cronică
 - Diabet zaharat
 - Malignitate
-

Screening pentru tuberculoza latentă

- Testul la tuberculina.
- IGRA cu celule T.

Profilaxie (pentru a preveni dezvoltarea tuberculozei active)

- Persoanele despre care se consideră că au tuberculoză latentă și care prezintă un risc crescut de progresie la TB activă ar trebui considerate candidați pentru terapie preventivă.
- Consultați profilaxia tuberculozei.

Î. Ce înțelegeți prin termenii „acțiune bactericidă” și „acțiune sterilizantă” în raport cu medicamentele antituberculoase?

- Acțiunea bactericidă este definită ca fiind capacitatea medicamentelor antituberculoase de a ucide rapid un număr mare de bacili care metabolizează activ.
 - Majoritatea medicamentelor antituberculoase, cu excepția medicamentelor bacteriostatice precum tiacetazona și PAS, au acțiune bactericidă. Isoniazida este cel mai puternic medicament bactericid.
 - Etambutolul este bacteriostatic la doze mici și bactericid la doze mari.
- Acțiunea de sterilizare este definită ca fiind capacitatea medicamentelor antituberculoase de a ucide populații speciale de bacili semi-dormiți cu metabolizare lent sau intermitent, așa-numiții „persistatori”. Rifampicina și pirazinamida sunt principalele medicamente sterilizante.

Î. Ce sunt medicamentele antituberculoase și care sunt dozele lor la adulți?

Q. Discutați modurile de acțiune ale medicamentelor de primă linie.

Medicament	Doza zilnică		Dozare intermitentă	
	Greutate	Doza	Greutate	Doza
Medicamente de primă linie				
• Isoniazidă (H)	-	5 mg/kg 300 mg (maximum)	-	10 mg/kg/de trei ori pe săptămână —
• Rifampicină (R)	<50 kg >50 kg	450 mg 600 mg	- —	10 mg/kg/de trei ori pe săptămână —
• Streptomycină (S)	<50 kg >50 kg	15 mg/kg 1-0 g	<50 kg >50 kg	15 mg/kg 1,0 g
• Pirazinamidă (Z)	<50 kg <50 kg	1,5 g (25 mg/kg) 2,0 g	<50 kg >50 kg	35 mg/kg 2-5 g de trei ori pe săptămână
• Etambutol (E)		25 mg/kg timp de 2 luni urmat de 15 mg/kg	—	30 mg/kg trei ori pe săptămână
Medicamente de linia a doua				

Fluorochinolone

• Ofloxacină (Ofx)		400 mg BID		
• Levofloxacină (Lfx)	-	750 mg-1 g OD	-	-
• Moxifloxacină	-	400 mg OD	—	-

Medicamente bacteriostatice orale

• Etionamidă (Eto)	<50 kg >50 kg	750 mg (în două divizate doze) 1,0 g (în două prize divizate)	- —	 —
• Protionamida (Pto)	<50 kg <50 kg	750 mg (în două prize divizate) 1,0 g (în două prize divizate)	— —	 —

• Cicloserina (Cs)	<50 kg	750 mg (în două prize divizate)	—	—
	>50 kg	1,0 g (în două prize divizate)	—	—
• Terizidonă (Trd)	<50 kg	750 mg (în două prize divizate)	—	—
	>50 kg	1,0 g (în două prize divizate)	—	—
• Para-aminosalicilat Sodi (PAS)		10-15 g	—	—

Agenți parenterali

• Kanamicină (Km)	<50 kg	750 mg	—	—
	>50 kg	1,0 g	—	—
• Capreomicina (Cm)	<50 kg	750 mg	—	-
	>50 kg	1,0 g	—	—
• Amikacin (Amk)	<50 kg	750 mg	-	—
	>50 kg	1,0 g	-	—

Modul de acțiune al medicamentelor antituberculoase de primă linie

- Într-o leziune tuberculoasă, în special într-o cavitate, micobacterii există în mai multe focare. Aceste focare și medicamentele care acționează asupra lor sunt:
 - Extracelular, în mediu alcalin - Streptomicina.
 - Micobacterii cu metabolizare rapidă (în general într-o cavitate) - Rifampicină.
 - Bacili care se înmulțesc mai puțin activ în leziuni acide și închise - Isoniazida.
 - Bacili latenți (care provoacă o recidivă)—Pyrazinamidă.

Alte Droguri

- [3-lactamele (imipenem, amoxicilină și acid clavulanic), linezolid, clofazimină, claritromicină, dapsonă și metronidazol au fost utilizate ocazional pentru tuberculoza multidrog rezistentă, dar rolurile lor nu sunt bine stabilite.
- Un nou medicament aprobat pentru tuberculoza MDR este bedaquilina.

Q. Descrieți agenți antituberculari legați de rifampicină.

Rifabutină

- Este activ împotriva *M. tuberculosis*.
- De asemenea, este activ împotriva unor tulpini de *M. tuberculosis rezistente la rifampicină* și este mai activă împotriva complexului *intracelular de M. avium* în comparație cu rifampicină.
- Este recomandat în tratamentul tuberculozei la pacienții infectați cu HIV care sunt pe inhibitori de proteaza.
- Doza este de 150 mg/zi. Pacienții care iau rifabutină au, de asemenea, secreții corporale decolorate (portocalii).
- Efectele adverse includ tulburări gastro-intestinale, erupții cutanate, mialgii și insomnie. Reacțiile adverse mai puțin frecvente sunt sindromul asemănător gripei, uveita anterioară, leucopenia, decolorarea pielii și hepatita.

Rifapentină

- Este lipofil și are o durată mai lungă de acțiune.
- Tulpinile rezistente la rifampicina sunt, de asemenea, rezistente la acest medicament.
- Doza este de 600 mg o dată sau de două ori pe săptămână.
- Poate fi utilizat în tratamentul tuberculozei pulmonare în locul rifampicinei.
- Efectele secundare sunt similare cu cele ale rifampicinei.

Î. Care sunt efectele secundare ale medicamentelor antituberculoase utilizate în mod obișnuit?

Medicament	Reacții adverse
• Isoniazidă	Mai puțin frecvente - hepatită, hipersensibilitate cutanată, neuropatie periferică (prevenibilă și tratabilă cu piridoxină) Rare - amețeală, convulsii, nevrite optice, simptome mentale, anemie hemolitică, anemie aplastică, agranulocitoză, reacții lupoide, artralgie, ginecomastie
• Rifampicina	Mai puțin frecvente - hepatită, reacții cutanate, reacții gastrointestinale, purpură trombocitopenică, reacții febrile (sindrom asemănător gripei; mai frecvent în cazul terapiei intermitente) Rare - respirație scurtă, șoc, anemie hemolitică, insuficiență renală acută
• Streptomicina și alte aminoglicozide	Frecvente — Hipersensibilitate cutanată, amețeli, amorțeală, tinitus Mai puțin frecvente — Vertij, ataxie, surditate, hipokaliemie
• Pirazinamida	Rare - Leziuni renale, anemie aplastică, agranulocitoză Frecvente - anorexie, greață, înroșire Mai puțin frecvente - hepatită (în funcție de doză), vărsături, artralgie, hipersensibilitate cutanată Rare - anemie sideroblastică, fotosensibilitate
• Etambutol	Mai puțin frecvente - nevrita retrobulbară (în funcție de doză), artralgie Rare - hepatită, hipersensibilitate cutanată, neuropatie periferică
• Etionamidă	Frecvente - anorexie, vărsături Mai puțin frecvente - reacții neurologice grave, hepatită Rare - hipotiroidism
• Ciclocerină*	Frecvente - dureri de cap, somnolență Mai puțin frecvente - Psihoză, convulsii, neuropatie periferică, ideeație suicidară
• Chinolone	Frecvente — intoleranță gastrointestinală, erupții cutanate Mai puțin frecvente — Fototoxicitate (cu sparfloxacină), amețeli, dureri de cap, insomnie Rare - confuzie, convulsii, nefrită interstițială, vasculită, insuficiență renală acută, interval QT prelungit, hiperglicemie, ruptură de tendon
• PAS	Frecvente - reacții gastrointestinale Mai puțin frecvente — Hepatită, hipersensibilitate cutanată, hipokaliemie Rare — Insuficiență renală acută, anemie hemolitică, trombocitopenie, hipotiroidism

*Terizidona poate avea mai puține efecte secundare asupra SNC în comparație cu cicloserina.

Q. Discutați regimul de chimioterapie antituberculoasă.**Regime puternice de 6 luni**

- Când există o rată scăzută a rezistenței inițiale la medicamente (schema standard recomandată de 6 luni):
 - 2HRZ/4HR
- Când există un nivel ridicat de rezistență inițială la medicament:
 - 2EHRZ/4HR
 - 2SHRZ/4HR
- Atunci când este complet supravegheată, chimioterapia intermitentă poate fi organizată:
 - 2HRZ/4H3R3
 - 2E3H3R3Z3MH3R3
 - 2S3H3R3Z34H3R3

Nota

1. Numărul folosit ca prefix indică numărul de luni de tratament. Numărul folosit ca indice indică frecvența pe săptămână .
2. Chiar dacă dovezile au arătat o eficacitate echivalentă a dozării zilnice în fază intensivă, urmată de faza de continuare de două ori pe săptămână, administrarea de două ori pe săptămână nu este recomandată din motive operaționale, deoarece lipsa unei doze înseamnă că pacientul primește doar jumătate din regim.

Î. Ce este chimioterapia de scurtă durată? Care sunt avantajele chimioterapiei de scurtă durată?

- Chimioterapia de scurtă durată este acum larg acceptată ca tratament de elecție pentru tuberculoză. Chimioterapia de scurtă durată include un regim de 6 luni (consultați „regime de chimioterapie”).
- Regimurile de scurtă durată sunt împărțite în două faze: o fază inițială sau bactericidă și o fază de continuare sau de sterilizare.
- În faza inițială, majoritatea micobacteriilor sunt ucise, simptomele se rezolvă și pacientul devine neinfecțios.
- În timpul fazei de continuare, „persistorii” semi-dormiți sunt eliminate.

Avantajele chimioterapiei de scurtă durată

- Este ușor de luat și produce mai puține supărări la pacienți.
- Pacientul se simte mai repede mai bine.
- Sputa devine negativă mai repede, 85% negativă la 2 luni, comparativ cu doar 50% în regimurile mai vechi de 12 luni.
- Rata de recădere este scăzută.
- Dacă apare recidiva, bacilii tuberculoși rămân sensibili și același tratament poate fi administrat din nou.

Î. Ce este fenomenul „cădere și ridicare”?

- Fenomenul „cădere și ridicare” se observă la pacienții tratați inadecvat.
- Frotiul de spută este pozitiv la începutul terapiei. Ulterior, conținutul bacilar al sputei scade și devine negativ la microscopia frotiului și pozitiv doar la cultură - „cădere”. Tot mai târziu, conținutul de spută bacilară crește și frotiul de spută devine din nou pozitiv - „creșterea”.
- Ceea ce are loc de fapt în fenomenul „cădere și creștere” este „căderea” bacililor sensibili la medicamente și „creșterea” mutațiilor rezistenți la medicamente ai tulpinii. Acest lucru se datorează faptului că bacilii rezistenți la medicamente depășesc rapid restul bacililor sensibili la medicamente. Acest lucru are ca rezultat ca mutații rezistenți la medicamente înlocuind complet bacilii sensibili la medicamente și, în final, tulpina devine complet rezistentă.

Î. Cum poate fi monitorizat progresul tratamentului și cum poate fi evaluat rezultatul tratamentului?

- Principala metodă de monitorizare a progresului tratamentului și de evaluare a rezultatului final este examinarea bacteriologică. Alte metode mai puțin utile includ evaluarea radiologică, VSH și modificările greutateii corporale.

Evaluarea bacteriologică

- Evaluarea bacteriologică se face prin examinarea sputei prin frotiu și cultură. Examinările în serie ale frotiurilor de spută ar indica în mod clar progresul și rezultatul final. Examenele de cultură sunt doar de confirmare și sunt indicate numai în cazuri selectate.
- Examinarea frotiului de spută - vezi DOTS mai jos:
- Eșecul tratamentului poate fi indicat prin diferite modele:
 - Persistența bacililor de spută (fără răspuns).
 - ○ scădere inițială urmată de o creștere constantă a pozitivității sputei (fenomenul „cădere și creștere”).
 - Un declin inițial și negativitatea sputei, urmate mult mai târziu de pozitivitatea sputei (recădere).

Evaluare radiologică

- Radiografiile toracice în serie pot fi utilizate pentru a evalua progresul și a determina rezultatul final. În general, dacă radiografiile seriale arată o îmbunătățire, aceasta poate fi considerată un răspuns favorabil.
- Este important de menționat că evaluarea radiologică poate induce în eroare de multe ori. Pacienții cu ameliorare radiologică pot încă descărca bacilii tuberculoși. Pe de altă parte, cazurile de repaus bacteriologic nu pot prezenta nici o îmbunătățire radiologică sau chiar o agravare.

Rata de sedimentare a eritrocitelor

- Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) nu este o metodă foarte satisfăcătoare de evaluare a progresului sau a activității bolii la pacienții sub chimioterapie. Cu toate acestea, o scădere a VSH poate fi considerată un răspuns favorabil.

Modificări ale greutateii corporale

- De asemenea, modificările greutateii corporale nu sunt foarte sigure. Cu toate acestea, o creștere în greutate corporală poate fi considerată un răspuns favorabil.

Î. Discutați despre tratamentul observat direct, curs scurt (DOTS).

Î. Ce este strategia stop TB?

- Tratamentul observat direct, cursul scurt sau DOTS înseamnă administrarea de regimuri antimicobacteriene puternice în mod intermitent unui pacient cu tuberculoză sub supraveghere directă.
- În ciuda terapiei de scurtă durată, tuberculoza rămâne principala cauză infecțioasă de deces în India, ucigând aproape 370.000 de oameni pe an (adică aproximativ 1000 în fiecare zi). India are mult mai multe cazuri de tuberculoză decât orice altă țară din lume - aproximativ 2 milioane de cazuri noi în fiecare an, dintre care 800.000 sunt infecțioase. Terapia zilnică este excelentă; cu toate acestea, este costisitor și nu este potrivit pentru terapia supravegheată și, prin urmare, rata complianței este scăzută și rata recăderilor este mare.
- DOTS este coloana vertebrală a Programului național revizuit de control al tuberculozei (RNTCP) din India.
- Obiectivele de bază ale RNTCP sunt:
 - Pentru a trata cu succes 85% din cazurile cu frotiu pozitiv detectate.
 - Pentru a detecta 70% din toate astfel de cazuri.
- DOTS este un program în cinci puncte care poate asigura un control eficient al tuberculozei:
 - Sprijin politic și administrativ.
 - Diagnosticul prin microscopie a sputei la pacienții care frecventează instituțiile sanitare.
 - Medicamente bune pentru chimioterapie de scurtă durată.
 - Tratament observat direct care ar trebui să fie accesibil, acceptabil și responsabil.
 - Monitorizare sistematică și responsabilitate.

Progres în conformitate cu RNTCP

- Programul național revizuit de control al tuberculozei (RNTCP) bazat pe strategia DOTS a început ca pilot în 1993 și s-a extins treptat pentru a acoperi o populație de 20 de milioane până la mijlocul anului 1998. Expansiunea rapidă a RNTCP a început la sfârșitul anului 1998. Până la sfârșitul anului 2000, 30% din populația țării era acoperită de 520% din populația țării și 520% din populația țării. a fost acoperită de RNTCP . Până la sfârșitul anului 2003, 778 de milioane de populație erau acoperite, iar acoperirea a ajuns la 997 milioane la sfârșitul anului 2004. Până în decembrie 2005, aproximativ 97% (aproximativ 1080 milioane) din populație fusese acoperită, iar întreaga țară a fost acoperită de DOTS până la 24 martie 2006.

Implementarea DOTS

- Pacienții cu tuse timp de 2 săptămâni sau mai mult sunt încurajați să meargă la cea mai apropiată unitate de îngrijire a sănătății pentru examinarea sputei pe o perioadă de 2 zile (un loc în ziua frecventării unității de sănătate, a doua probă a doua zi dimineața recoltată la domiciliu și a treia zonă de spută când pacientul vine să depună a doua probă). Cu toate acestea, în prezent, doar două probe de spută sunt recomandate în țările cu sistem extern activ de asigurare a calității, volum mare de muncă și resurse umane limitate, iar dacă unul este pozitiv, indică tuberculoză activă.
- Dacă unul sau două dintre frotiuri sunt pozitive pentru bacili acido-rezistenți, se inițiază tratamentul antituberculos. Dacă toate cele două (trei dacă sistemul extern de asigurare a calității lipsește) frotiuri sunt negative, se prescriu 1-2 săptămâni de antibiotice cu spectru larg . Dacă se utilizează antibiotice cu spectru larg, fluorochinolonele trebuie evitate. Nu se recomandă utilizarea unui studiu cu antibiotice cu spectru larg ca ajutor de diagnostic pentru tuberculoza pulmonară cu frotiu negativ la persoanele care trăiesc cu HIV.
- Dacă simptomele persistă după administrarea de antibiotice cu spectru larg, se face o radiografie toracică, de obicei la un centru de sănătate mai mare, și pacientul este evaluat.
- Pentru DOTS, pacienții cu tuberculoză sunt clasificați în trei categorii (anterior patru categorii) și tratamentul este dat conform recomandărilor.

Definiții importante

- Caz nou: Un pacient care nu a avut niciodată tratament antituberculos sau a avut timp de < 1 lună.
- Recidivă: un pacient tratat anterior pentru tuberculoză și declarat vindecat și acum este diagnosticat cu un caz tuberculos pozitiv bacteriologic.
- Eșecul tratamentului: un pacient care nu a răspuns la tratamentul antituberculos.
- Defect de tratament: Un pacient care a avut tratament pentru tuberculoză timp de cel puțin 1 lună, apoi l-a întrerupt timp de cel puțin 2 luni și acum are tuberculoză bacteriologic pozitivă.
- Caz cronic: Un pacient care continuă să fie bacteriologic pozitiv în ciuda încheierii tratamentului antituberculos standard.
- Tuberculoza multirezistentă este definită ca rezistență la izoniazidă și rifampicină indiferent dacă există sau nu rezistență la alte medicamente.

Categorii de tuberculoză

- În 2009, OMS a dat o nouă clasificare pentru pacienții cu tuberculoză:
 - Pacienți noi:

Pacienții noi nu au avut niciodată tratament pentru tuberculoză sau au luat medicamente antituberculare timp de < 1 lună. Pacienții noi pot avea bacteriologie pozitivă sau negativă și pot avea boală la orice loc anatomic.

Pacienții noi cu TBC pulmonară pot primi o fază intensivă zilnică urmată de o fază de continuare zilnică [2HRZE/4HR] sau terapie intensivă zilnică urmată de o fază de continuare de trei ori pe săptămână [2HRZE/4(HR)₃], cu condiția ca fiecare doză să fie observată direct SAU 2H₃R₃Z₃E₃ urmat de 4H3R3 cu condiția ca fiecare doză să fie observată direct și pacientul să NU fie HIV pozitiv sau să trăiască într-un cadru cu prevalență HIV) - cu excepția tuberculozei meninge, a oaselor și articulațiilor și a ganglionilor limfatici, unde durata poate fi de 9-12 luni.

În populațiile cu niveluri ridicate cunoscute sau suspectate de rezistență la izoniazidă (de exemplu, India), pacienții noi cu TB pot primi HRE ca terapie în faza de continuare ca alternativă acceptabilă la HR
 - Pacienți tratați anterior:
 - Aceștia sunt pacienți care au primit 1 lună sau mai multe medicamente antituberculare în trecut. O cultură și un test de sensibilitate la medicamente trebuie efectuate în momentul începerii tratamentului. Mai departe subdivizat în:
 - Grup recidivat (vindecat inițial cu tratamentul complet) - poate începe cu retratamentul cu medicamente de primă linie, dar depinde de modelul de rezistență local la astfel de pacienți.

- Grupul implicit (un pacient al cărui tratament a fost întrerupt timp de 2 luni consecutive sau mai mult) - poate începe cu retratamentul cu medicamente de primă linie, dar depinde de modelul de rezistență local la astfel de pacienți
- Grupul de eșec (un pacient al cărui frotiu sau cultură de spută este pozitivă la 5 luni sau mai târziu în timpul tratamentului. De asemenea, sunt incluși în această definiție pacienții care găzduiesc o tulpină multirezistentă în orice moment în timpul tratamentului) - ar trebui să primească tratament empiric pentru tuberculoza MDR în așteptarea culturii sputei și a sensibilității la medicament.
- Pentru grupul recidivat și implicit, regimul de retratament este 2HRZES/1HRZE/5HRE sau 2H₃R₃Z₃E₃S₃1H₃R₃Z₃E₃/5H₃R₃E₃ - medicamentele sunt modificate după ce rezultatele sensibilității la medicamente devin disponibile
- Altele:
 - Toate cazurile care nu se încadrează în definițiile de mai sus, cum ar fi pacienții pentru care nu se știe dacă au fost tratați anterior; care au fost tratați anterior, dar cu rezultatul necunoscut al tratamentului anterior; și/sau care au revenit la tratamentul cu tuberculoză pulmonară cu frotiu negativ.

Doze de medicamente în terapia intermitentă

- Rifampicină—10 mg/kg; 450 mg dacă greutatea <60 kg; pacienților cu greutatea > 60 kg li se acordă suplimentar 150 mg)
- Isoniazidă - 10 mg/kg (maximum 900 mg)
- Pirazinamidă — 35 mg/kg
- Streptomicina - 15 mg/kg cu maximum 1000 mg (500-750 mg dacă pacientul are vârsta peste 50 de ani)
- Etambutol - 30 mg/kg

Aspecte operaționale ale DOTS

- Specimenele pentru cultură și testarea sensibilității la medicamente trebuie obținute de la toți pacienții cu TBC tratați anterior la sau înainte de începerea tratamentului. Testul de sensibilitate la medicamente trebuie efectuat pentru cel puțin izoniazidă și rifampicină. Ar trebui utilizate metode moleculare rapide (de exemplu GeneXpert) pentru detectarea rezistenței la medicamente, dacă sunt disponibile.
- Pentru pacienții cu TB pulmonară cu frotiu pozitiv (atât grupurile noi, cât și grupurile de retratament), microscopia frotiului de spută poate fi efectuată la finalizarea fazei intensive a tratamentului.
- La pacienții tratați cu regimul care conține rifampicină pe tot parcursul tratamentului, dacă la finalizarea fazei intensive se constată un frotiu de spută pozitiv, nu se recomandă prelungirea fazei intensive.
 - La pacienții noi, dacă specimenul obținut la sfârșitul fazei intensive (luna a doua) este frotiu pozitiv, microscopia frotiului de spută trebuie efectuată la sfârșitul celei de-a treia luni.
 - La pacienții noi, dacă specimenul obținut la sfârșitul lunii a treia este cu frotiu pozitiv, trebuie efectuată cultura sputei și testarea sensibilității la medicamente.
 - La pacienții tratați anterior, dacă specimenul obținut la sfârșitul fazei intensive (luna a treia) este frotiu pozitiv, trebuie efectuată cultura sputei și testarea sensibilității la medicamente.
- Probele de spută pentru microscopia frotiului ar trebui să fie obținute la sfârșitul lunilor 5 și 6 pentru toți pacienții noi cu TB pulmonară care au fost cu frotiu pozitiv la începutul tratamentului. Pacienții ale căror frotiuri de spută sunt pozitive în luna a 5-a sau a 6-a (sau la care se găsesc tulpini de TB-MDR în orice moment) ar trebui să fie înregistrați ca având tratament eșuat.
- Fiecare doză de medicament în faza inițială este observată direct, fie de către un asistent medical, fie de către un membru al comunității care nu este membru al familiei. În faza de continuare de 4 până la 5 luni, când încărcătura bacteriană este mult mai mică, cel puțin prima din fiecare dintre dozele de trei ori pe săptămână este observată direct.
- Medicamentele pentru ambele faze de tratament sunt păstrate într-o cutie individuală care conține întregul curs de tratament pentru un singur pacient. Pentru faza intensivă, fiecare blister conține medicament pentru 1 zi. Pentru faza de continuare, fiecare blister conține o cantitate de medicamente pentru o săptămână.
- Pacienții TB cu statut HIV pozitiv cunoscut și toți pacienții TB care trăiesc în medii cu prevalență HIV ar trebui să primească tratament zilnic pentru TB cel puțin în timpul fazei intensive. Pentru faza de continuare, frecvența optimă de dozare este de asemenea zilnică pentru acești pacienți. Cu toate acestea, dacă o fază de continuare zilnică nu este posibilă pentru acești pacienți, o doză de trei ori pe săptămână în timpul fazei de continuare este o alternativă acceptabilă. Tratamentul antiretroviral (TAR) trebuie inițiat pentru toți pacienții HIV pozitivi cu boală TBC activă, indiferent de numărul de celule CD4. Tratamentul pentru TBC trebuie început mai întâi, urmat de ART cât mai curând posibil, dar în primele 8 săptămâni de la începerea tratamentului

TBC.

Strategia Stop TB

- Viziunea Strategiei Stop TB este de a elibera lumea de tuberculoză.
- Țintele sale sunt:
 - Detectează cel puțin 70% din cazurile noi de TB cu frotiu pozitiv și vindeca cel puțin 85% dintre aceste cazuri până în 2005.
 - Reduceți prevalența și decesul datorat tuberculozei cu 50% față de 1990 până în 2015.
 - Eliminarea tuberculozei ca problemă de sănătate publică (<1 caz la un milion de populație pe an) până în 2050.
- Noua strategie Stop TB a OMS din 2006 are următoarele componente:
 - Urmăriți extinderea și îmbunătățirea calității DOTS prin îmbunătățirea găsirii și vindecării cazurilor printr-o abordare eficientă centrată pe pacient pentru a ajunge la toți pacienții, în special la cei săraci.
 - Abordarea TB/HIV.
 - Abordarea MDR-TB prin DOTS-plus (furnizarea de medicamente pentru tuberculoza MDR).
 - Consolidarea sistemului de sănătate prin colaborarea cu alte programe de sănătate și servicii generale.
 - Implicarea tuturor furnizorilor de îngrijire, inclusiv a ONG-urilor și a medicilor privați.
 - Implicarea persoanelor cu TBC și a comunităților afectate.
 - Permitea/promovarea cercetării pentru dezvoltarea de noi medicamente, diagnostice și vaccinuri.

Î. Ce este strategia DOTS-plus?

- Aplicabil în zonele în care prevalența MDR-tuberculoză este mare. Rezultatul regimului standard de cursă scurtă rămâne incert. Are loc o defecțiune inacceptabilă și poate fi indusă rezistența la agenți suplimentari. DOTS-plus oferă servicii suplimentare în astfel de zone pentru a oferi o rată ridicată de vindecare și pentru a reduce transmisia.
- DOTS-plus modifică toate elementele strategiei DOTS:
 - Este posibil ca tratamentul să fie mai degrabă individualizat decât standardizat.
 - Este posibil ca serviciile de laborator să aibă nevoie de facilități pentru testarea culturii la fața locului și a sensibilității la medicamente.
 - Aprovizionare de încredere cu o gamă largă de agenți scumpi de linia a doua.
 - Studii operaționale necesare pentru a determina indicațiile tratamentului modificat.
 - Sprijinul financiar și tehnic din partea organizațiilor internaționale este necesar în plus față de cel obținut de la autoritățile locale.

Î. Care sunt formele de rezistență la medicamente întâlnite în timpul chimioterapiei antituberculoase?

Î. Care sunt cauzele comune ale rezistenței la medicamente?

Rezistența primară la medicamente și rezistența inițială la medicamente

- Rezistența primară la medicamente apare la pacienții care fie nu au primit nicio chimioterapie antituberculoasă înainte, fie au primit-o mai puțin de 1 lună. Este cauzată de infecție, adică de transmiterea organismelor rezistente la medicamente de la un alt pacient cu rezistență secundară din cauza chimioterapiei inadecvate.
- Când este imposibil să obțineți un istoric de încredere al chimioterapiei anterioare de la un pacient nou, rezistent la medicamente, este mai bine să folosiți termenul de rezistență inițială la medicamente. Acest termen ar acoperi rezistența primară adevărată, precum și rezistența dobândită nedeazăluită.

Rezistența secundară sau dobândită la medicamente

- Rezistența la unul sau mai multe medicamente, adesea din cauza chimioterapiei incorecte, se numește rezistență secundară sau dobândită.

Rezistența naturală la medicamente

- Tulpinile care nu au fost niciodată expuse la vreun medicament antibacterian sunt denumite „tulpini sălbatice”. O tulpină rezistentă în mod natural la medicamente este o tulpină sălbatică rezistentă la un anumit medicament fără a intra vreodată în contact cu acesta. Astfel, nici pacientul cu bacili rezistenți în mod natural și nici sursa sa de infecție nu a avut chimioterapie în trecut.

Tulpini rezistente la medicamente multiple sau rezistente la medicamente multiple (MOR).

- Tuberculoza multirezistentă este definită ca rezistență la izoniazidă și rifampicină indiferent dacă există sau nu rezistență la alte medicamente. Prin urmare, este incorect, prin această definiție, să se clasifice un pacient cu o boală multirezistentă dacă are o infecție cu o bacterie sensibilă la rifampicină dar rezistentă la multe alte medicamente.

Rezistență extinsă la medicamente (XDR)

- Tuberculoza XDR este definită ca rezistență la izoniazidă și rifampicină împreună cu orice fluorochinolonă și cel puțin unul dintre cele trei medicamente injectabile de linia a doua (capreomicina, kanamicina și amikacina).

Cauzele rezistenței la medicamente

<ul style="list-style-type: none"> • Factori legați de tratamentul antituberculos anterior • Regim de tratament inadecvat • Supravegherea inadecvată a terapiei • Utilizarea medicamentelor de proastă calitate • Absorbție slabă a medicamentelor • Conformitate inadecvată 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecție datorată organismelor cu rezistență primară • susceptibilitate • Factori genetici
--	---

Î. Care sunt diferitele metode pentru efectuarea testelor de sensibilitate la medicamente pentru *M. tuberculosis*?

- Cultura Lowenstein-Jensen LJ pentru testarea sensibilității la medicamente durează aproximativ 6-8 săptămâni.
- Metodele radiometrice (metoda radiometrică BACTEC) dau rezultate în 10 zile de la inoculare.
- Sistemul de tub indicator de creștere a micobacteriei (MGIT) este o metodă rapidă, neradioactivă, pentru detectarea și testarea sensibilității *M. tuberculosis*. Sistemul MGIT se bazează pe un compus fluorescent sensibil la oxigen conținut într-un dop de silicon în partea inferioară a tubului, care conține mediul pentru a detecta creșterea micobacteriană. Mediul este inoculat cu o probă care conține micobacterii și cu creșterea ulterioară, micobacteriile utilizează oxigenul și compusul fluoresce.
- Testele de reducere a nitraților se bazează pe capacitatea *M. tuberculosis* de a reduce nitrații la nitriți, dând o culoare roșie detectată vizual după reacția Griess. Se realizează în mediul LJ. Cu toate acestea, unele tulpini de *M. tuberculosis* sunt nitratreductaze negative.
- Reacția în lanț a ligazei (LCR) implică utilizarea unei enzime ADN ligază, care funcționează pentru a lega două catene de ADN.
- Testul luciferazei reporter este un sistem pentru determinarea rapidă a rezistenței la medicamente. Luciferaza este o enzimă identificată ca sistemul producător de lumină al licuricilor. Gena luciferazei este plasată într-un micobacteriofag. Odată ce acest micobacteriofag se atașează de *M. tuberculosis*, ADN-ul fagului este injectat în el și genele virale sunt exprimate. Dacă *M. tuberculosis* este infectat cu fagul reporter de luciferază și aceste organisme sunt puse în contact cu medicamente antituberculoase, susceptibilitatea poate fi testată prin corelarea generării de lumină. Poate detecta tulpini rezistente în 48 de ore.
- Secvențierea bazată pe PCR pentru a detecta mutațiile responsabile de rezistența la medicamente.
- Teste cu sondă de linie și GeneXpert pentru a detecta bacili rezistenți la medicamente (în special rezistenți la rifampicină).

Î. Cum veți gestiona un pacient cu tuberculoză multirezistentă (MDR)?

- Pentru gestionarea tuberculozei MDR, medicamentele sunt clasificate în cinci grupe:

Grupa 1: Cel mai puternic și cel mai bine tolerat (rifampicină, izoniazidă, pirazinamidă, etambutol)

Grupa 2: Medicamente injectabile (streptomycină, amikacina, kanamicina, capreomicina)

Grupa 3: Fluorochinolone (levofloxacină, moxifloxacină)

Grupa 4: agenți bacteriostatici orali (etionamidă/protonamidă, cicloserină/terizidonă, PAS)

Grupa 5: Altele (clofazimină, linezolid, amoxicilină/clavulanat, imipenem/cilastatină, claritromicină)

Principii pentru gestionarea unui pacient cu tuberculoză MDR

- Tratamentul trebuie să fie într-un centru specializat cu facilități standard de laborator
- Un regim adecvat pentru fiecare pacient are nevoie de experiență și abilități
- Regimul ar trebui să conțină cel puțin patru medicamente care pot fi eficiente. Selecția se bazează pe potența medicamentelor disponibile, modelul de rezistență și istoricul anterior de tratament. Trebuie utilizat orice agent oral de primă linie la care izolatul este sensibil. Un injectabil, o fluorochinolonă și oricât de mulți agenți bacteriostatici de linia a doua sunt necesari pentru a alcătui regimul cu patru medicamente în faza inițială a tratamentului.
- Pentru regimurile cu mai puțin de patru medicamente eficiente, luați în considerare adăugarea a două medicamente din grupa 5.
- Un nou medicament pentru tuberculoza MDR este bedaquilina, care este un inhibitor micobacterian al ATP sintazei.
 - Nu adăugați niciodată un singur medicament la un regim eșuat
 - Aveți grijă la rezistența încrucișată. S-a raportat între streptomycină și kanamicină sau amikacină (se poate folosi capreomicina), între rifampicină și rifapentină (70% dintre tulpini vor fi rezistente și la rifabutină) și între diverși derivați ai fluorochinolonelor. De asemenea, a fost raportată rezistență încrucișată între etionamidă și izoniazidă
 - Dacă este posibil, administrați toate medicamentele într-o singură doză zilnică (cu excepția PAS)
 - Evitați terapia intermitentă
 - Terapia trebuie să fie sub observație directă, de preferință timp de 3-4 luni sau până la conversia sputei
- Tratamentul chirurgical trebuie considerat ca un adjuvant al chimioterapiei, oriunde este cazul, deoarece rezultatele chimioterapiei sunt foarte imprevizibile.
- În tratamentul MDR-TB, faza intensivă este definită de durata tratamentului cu agentul injectabil. Agentul injectabil trebuie continuat pentru cel puțin 6 luni și pentru cel puțin 4 luni după ce pacientul devine și rămâne negativ pentru frotiu sau cultură.
- Tratamentul trebuie continuat cel puțin 18 luni după conversia culturii. Prelungirea terapiei la 24 de luni poate fi indicată în cazurile cronice cu afectare pulmonară extinsă.

Î. Care sunt indicațiile corticosteroizilor în managementul tuberculozei?

- Corticosteroizii trebuie administrați întotdeauna numai în asociere cu chimioterapie antituberculoasă și niciodată fără ATT. Acționează prin reducerea severității atât a reacției inflamatorii locale, cât și a tulburărilor sistemice asociate.

Indicații

- Reacții alergice severe (hipersensibilitate) la medicamentele antituberculoase.
- Tuberculoză pulmonară fulminantă, care pune viața în pericol (ține pacientul în viață până când medicamentele antituberculoase încep să acționeze).
- Revărsat pericardic tuberculos (reduce scurgerea de lichid, reduce aderențele și reduce dezvoltarea pericarditei constrictive).
- Tuberculoza oculară, laringelui și obstrucția ureterală în tuberculoza renală (reduce fibroza și formarea de țesut cicatricial).
- Meningita tuberculoasă (reduce aderența).
- Adrenalită tuberculoasă cu boala Addison (înlocuirea corticosteroizilor).

Dozare

- În condiții ușoare, prednisolonul este administrat 10 mg de două ori pe zi timp de 4-6 săptămâni, urmată de o reducere treptată

a câte 5 mg în fiecare săptămână.

- La pacienții grav bolnavi, în special meningita tuberculoasă, doza inițială trebuie să fie de 60-80 mg pe zi, diminuând treptat ca mai sus.

Î. Ce este tuberculoza extrapulmonară?

- Termenul de tuberculoză extrapulmonară (EPTB) indică apariția izolată a tuberculozei la alte locuri ale corpului decât plămânul. Limfadenopatia intratoracică tuberculoasă (mediastinală și/sau hilară) sau revărsat pleural tuberculos, fără anomalii radiografice la nivelul plămânilor, constituie un caz de TBC extrapulmonar.
- Cu toate acestea, atunci când un focar extrapulmonar este evident la un pacient cu tuberculoză pulmonară, astfel de pacienți sunt clasificați drept tuberculoză pulmonară.
- EPTB constituie aproximativ 15-20% din toate cazurile de TB la pacienții imunocompetenți.
- La pacienții HIV pozitivi, EPTB reprezintă > 50% din toate cazurile de TB.
- Limfadenita TB este observată în aproape 35% din cazurile extrapulmonare de TB. Ganglionii limfatici cervicali sunt cel mai frecvent loc de afectare și pot apărea cu sau fără implicarea altui țesut limfoid. Limfadenita cervicală este denumită și scrofulă. Medicamentele antituberculoase sunt foarte eficiente în tratarea tuberculozei ganglionilor limfatici. Când ganglionii limfatici sunt fluctuanți, trebuie făcută aspirație antigravitațională.
- Scrofulodermia este o infecție micobacteriană a pielii cauzată de extinderea directă a tuberculozei în piele din structurile subiacente sau de expunerea de contact la tuberculoză.

• Pleural	Revărsat pleural
• Gastrointestinal	Ulcerații ale limbii, tuberculoză intestinală, peritonită tuberculoasă
• Pericardium	Revărsat și tamponare pericardică, pericardită constrictivă
• Genitourinary	Tuberculoză renală, salpingită, abces tubar, tuberculoză epididimală
• Nervous system	Meningita tuberculoasă, arterita tuberculoasă, tuberculomul cerebral
• Lymph nodes	Limfadenopatie tuberculoasă (inclusiv mediastinală), sinusuri care nu se vindecă
• Skeletal system	Osteomielita tuberculoasă, abces rece, tuberculoză vertebrală, piartroză
• Miscellaneous	boala Addison (adrenălitate tuberculoasă), tuberculoză cutanată, juncitivă cu keratocon flictenular, coroidită, irită

Q. Discutați patogenеза, tipurile, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul tuberculozei miliare la adulți.

Q. Scrieți pe scurt despre tuberculoza miliară criptică.

Q. Descrieți tuberculoza miliară nereactivă și tuberculoza nereactivă diseminată. Discutați patogenеза lor.

- Clasificată drept tuberculoză pulmonară deoarece există leziuni la nivelul plămânilor.
- Rezultate din diseminarea limfohematogenă pe scară largă a bacililor tuberculoși dintr-un focar pulmonar sau extrapulmonar.
- Cel mai frecvent implică ficatul, splina, măduva osoasă, plămânii și meningele.
- Bacilii tuberculoși pot intra în sânge în diferite moduri:
 - Răspândit în fluxul sanguin de la o infecție primară recentă. Acest lucru poate apărea prin intermediul ganglionilor limfatici și limfatice sau printr-o leziune tuberculoasă cu eroziunea unui vas de sânge.
 - Reactivarea unei vechi leziuni tuberculoase cu eroziunea unui vas de sânge.
 - Răspândit în fluxul sanguin după o operație chirurgicală pe un organ care conține o leziune tuberculoasă.

Tipuri

- Din punct de vedere clinic, pacienții pot fi împărțiți în trei tipuri diferite:
 1. Tuberculoza miliară clasică (acută).
 2. Tuberculoză miliară criptică (obscură).
 3. Tuberculoza miliară nereactivă.

Tuberculoza miliară clasică (acută).

- Poate apărea la orice vârstă, dar copiii și adulții tineri sunt mai afectați.
- Debutul poate fi brusc sau treptat. Un debut insidios de febră, stare generală de rău și pierdere în greutate de-a lungul săptămânilor este prezentarea obișnuită.
- Tulburările sistemice devin rapid profunde, cu febră înaltă, transpirații nocturne absorbante și paloare progresivă.
- Tusea și senzația de respirație sunt ocazional prezente, dar este posibil să nu existe semne fizice anormale în plămâni. Crepitații larg răspândite pot fi auzite târziu în boală.
- Poate să apară hepatosplenomegalie.
- Tuberculi coroidieni la oftalmoscopie fac diagnosticul sigur. Sunt rare la vârstnici.
- Meningita tuberculoasă este o complicație frecventă. Se manifestă ca rigiditate a gâtului și alte semne de iritație meningeală.
- **SDRA** poate complica tuberculoza miliară.
- Fără tratament, moartea are loc în câteva zile sau săptămâni.
- Radiografia toracică poate arăta peterea caracteristică „miliară” (dimensiunea semințelor de mei). Alte cauze ale umbrelor militare pe radiografiile toracice includ histoplasmoza, pneumonia Mycoplasma, sarcoidoza, carcinomul bronhoalveolar, - carcinomatoza limfangitisului, hemosideroza (de exemplu, în bolile reumatice de lungă durată) și bolile pulmonare profesionale.
- Numărul total de leucocite este de obicei normal sau scăzut.
- Testul la tuberculina poate fi negativ.

Tuberculoză miliară criptică (obscură).

- Apare de obicei la vârstnici.
- Adesea se prezintă ca lasitate, scădere în greutate și debilitate generală.
- Pirexia prelungită de grad scăzut este o manifestare frecventă.
- Anemia este frecventă și poate apărea hepatosplenomegalie. Pieptul este de obicei normal, iar tuberculi coroidieni sunt rari.
- Fără tratament, pacientul se înrăutățește încet de-a lungul lunilor și în cele din urmă moare.
- Radiografia toracică este de obicei normală. Petele militare pot apărea după săptămâni sau luni. Testul la tuberculină este de obicei negativ.

Tuberculoza miliară nereactivă sau diseminată

- Această afecțiune apare de obicei la vârstnici cu reactivare a bolii.
- Este o formă malignă acută de septicemie tuberculoasă, care are ca rezultat leziuni „necrotice” în diferite organe (fără formare de granulom) care conțin un număr masiv de bacili.
- Pacientul este extrem de bolnav și diagnosticul este adesea omis. Dacă da, pacientul moare rapid.
- Radiografia toracică poate prezenta sau nu pete miliare, iar testul la tuberculină este negativ.
- Anomaliile hematologice sunt foarte frecvente. Acestea includ anemia (adesea aplastică), pancitopenia (în special leucopenia sau agranulocitoza) sau reacția leucemoidă.

Diagnostic

- Tuberculoza miliară trebuie suspectată la orice pacient cu febră prelungită, pete miliare pe radiografie și tuberculi coroidieni la fundoscopie.
- Radiografia toracică poate fi practic diagnostică dacă evidențiază umbrele miliare caracteristice („pete militare”). Acestea sunt umbre mici difuze de 1-2 mm diametru. Ele sunt distribuite uniform în ambele câmpuri pulmonare. Zonele superioare sunt întotdeauna implicate. Leziunile precoce pot fi dificil de vizualizat. Ele sunt mai bine vizualizate prin una dintre următoarele metode:
 - Faceți o radiografie suprapătrunsă (întunecată) și străluciți o lumină puternică în spatele spațiilor exterioare ale coastelor.
 - Film lateral pentru piept.
 - Radiografie anteroposterior subpenetrată.
 - CT toracic de înaltă rezoluție.
- Tomografia cu emisie de pozitroni CT (PET-CT) folosind 2-deoxi-D-glucoză (FDG) marcată cu ¹⁸F radiofarmaceutic poate prezenta puncte „fierbinte” în zonele cu tuberculoză activă. Poate determina activitatea leziunilor, poate ghida biopsia din locurile active și poate detecta focarele îndepărtate oculte,
- Frotiul de spută este de obicei negativ, dar lavajul bronhoalveolar și biopsia bronșică sunt cel mai probabil să fie pozitive.
- Confirmarea bacteriologică trebuie căutată prin cultura sputei, urinei sau măduvei osoase.
- Pot fi observate diverse anomalii hematologice, inclusiv anemie, leucopenie, leucocitoză neutrofilă și reacție leucemoidă.
- DIC se poate dezvolta la o minoritate de pacienți.

- Creșterea fosfatazei alcaline și a altor enzime hepatice poate apărea în afectarea hepatică severă.
- Hiponatremia apare în aproximativ 50% din cazuri.
- Biopsia măduvei osoase poate evidenția tuberculi miliari sau bacili tuberculi pe histologie. O parte din eșantion trebuie trimisă pentru cultură pentru bacili tuberculi.
- Biopsia hepatică poate evidenția tuberculi miliari pe histologie.
- Testul tuberculinic are o valoare limitată în diagnosticul tuberculozei miliare.

management

- Cazurile dovedite de tuberculoză miliară acută și criptică trebuie tratate cu chimioterapie antituberculoasă standard. Dacă pacientul este foarte bolnav, se administrează prednisolon împreună cu chimioterapie. Acest lucru ajută la reducerea toxicității care pune viața în pericol și oferă medicamentelor antituberculoase timp să acționeze.
- Dacă diagnosticul nu este dovedit în ciuda suspiciunii clinice puternice (de exemplu, tuberculoză miliară criptică), se face un test terapeutic de chimioterapie antituberculoasă.

Q. Discutați patogeneza, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul revărsat pleural tuberculos.

- În mod clasic, revărsatul pleural tuberculos apare la indivizii mai tineri în absența tuberculozei pulmonare. Cu toate acestea, într-o treime din cazuri, este prezentă simultană tuberculoză pulmonară.

Patogeneza

- Revărsatul pleural tuberculos rezultă atunci când pleura este însământată cu *M. tuberculosis*. Semănarea pleurală poate avea loc prin limfatice, fluxul sanguin sau prin extensie directă. Poate exista ruptura focarului cazeos subpleural în cavitatea pleurală. Acest lucru are ca rezultat dezvoltarea unei reacții de hipersensibilitate întârziată la proteina tuberculoasă (produsă de celulele CD4+). Determină o permeabilitate crescută a capilarelor pleurale. Poate exista și un bloc limfatic cauzat de fibroză. Deoarece revărsatul pleural se dezvoltă ca urmare a reacției de hipersensibilitate, culturile micobacteriene ale lichidului pleural de la majoritatea pacienților cu revărsat pleural tuberculos sunt negative.
- Lăsată netratată, pleura poate deveni foarte groasă și fibrotică („fibroză pleurală”) și se dezvoltă aderențe pleurale. Acest lucru duce mai târziu la o disfuncție ventilatorie restrictivă. Tratamentul precoce va preveni sau reduce aceste sechele.

Caracteristici clinice

- În mod clasic, la un adolescent sau un adult tânăr, boala începe de obicei ca o boală acută cu tuse uscată, febră și dureri pleuritice în piept.
- Difuzarea progresivă este o altă prezentare.
- Uneori, debutul este mai puțin acut, cu dureri ușoare în piept, febră scăzută, tuse neproductivă, scădere în greutate și oboseală ușoară.
- Frecarea pleurală poate fi audibilă în stadiile incipiente.
- Mai târziu, se dezvoltă semnele clasice de revărsat pleural. Semnele fizice ale efuziunii pleurale sunt discutate la „revărsatul pleural”.

Investigații

- Numărul total de leucocite este de obicei normal, dar VSH poate fi crescut.
- Testul cutanat la tuberculina este pozitiv în 90% din cazuri.
- Sputa (spontană sau indusă) poate fi pozitivă pentru bacili acido-rezistenți chiar și atunci când radiografia toracică nu arată o leziune parenchimatousă.
- Radiografia toracelui este caracteristică. Revărsările mari sunt cele mai dense la bază, ascunzând diafragma. Dar umbra se subțiază în vârf. Pentru o descriere detaliată a caracteristicilor radiologice ale efuziunii pleurale, consultați „revărsatul pleural”. Aproximativ 20-30% dintre pacienții soția cu revărsat pleural tuberculos au boală parenchimatousă coexistentă la radiografia toracică.

Toracenteza diagnostică

- Lichidul este de obicei de culoarea chihlimbarului, dar uneori hemoragic.
- Lichidul este în mod caracteristic un exudat, cu un conținut ridicat de proteine (>3 g/dL) și predominant limfocitoză. Pacienții cu simptome cu o durată mai mică de 2 săptămâni sunt mai susceptibili de a avea predominant leucocite polimorfonucleare în

lichidul pleural. Dacă lichidul pleural conține mai mult de 10% eozinofile, diagnosticul de pleurită tuberculoasă este puțin probabil, cu excepția cazului în care pacientul are un pneumotorax sau a avut o toracentză anterioară. În mod similar, numărul de celule mezoteliale este mai mic de 5% din totalul celulelor.

- Filmele din depozitul centrifugat pot demonstra rareori bacilii tuberculoși (< 10% din cazurile imunocompetente).
- Culturile sunt pozitive în aproximativ 25% din cazuri.
- Adenozin deaminaza (ADA) în lichidul pleural:
 - La majoritatea pacienților cu efuziune pleurală tuberculoasă, nivelurile de ADA din lichid sunt crescute (>40 U/L). Acest lucru poate fi legat de o activitate crescută a limfocitelor T (CD4+) în lichidul pleural.
 - Niveluri ridicate de ADA sunt raportate, de asemenea, în revărsările datorate artritei reumatoide, limfomului, leucemiei limfatice cronice, empiemului, revărsăturilor parapneumonice și mezoteliomului.
 - Specificitatea nivelurilor crescute de ADA (peste o valoare limită) în diagnosticarea efuziunii tuberculoase este de aproape 0,83, în timp ce sensibilitatea raportată variază între 77% și 100%.
 - În mod clar, acolo unde incidența tuberculozei depășește cu mult orice altă cauză a unui revărsat pleural limfocitar (ca în India), activitatea ADA are o valoare predictivă pozitivă ridicată.
 - ADA există ca două izoenzime: ADA1 și ADA2. Izoenzima ADA1 se găsește în toate celulele cu cea mai mare activitate în limfocite și monocite, în timp ce izoenzima ADA2 pare să fie găsită numai în monocite. În revărsatul pleural tuberculos, izoenzima ADA2 este considerată a fi în principal responsabilă pentru activitatea totală a ADA, în timp ce în revărsările parapneumonice, izoenzima ADA 1 este izoenzima majoră a ADA.
- Alte teste asupra lichidului pleural:
 - LDH crescută
 - Creștere marcată a nivelurilor receptorilor solubili de interleukină-2 (IL-2).
 - Niveluri ridicate de interferon gamma (INF- γ)
 - Detectarea ADN-ului micobacterian prin PCR
 - Teste de amplificare a acidului nucleic (de exemplu GeneXpert) pentru a amplifica secvențele de acid nucleic *specifice M. tuberculosis* cu o sondă de acid nucleic.
- Biopsia pleurală închisă evidențiază granuloame necrotice în 80% din cazuri. De asemenea, ar trebui colorat cu colorant ZN și cultivat pentru micobacterii.

management

- Tratamentul efuziunii pleurale tuberculoase are trei scopuri: (i) prevenirea dezvoltării ulterioare a TB activă, (ii) ameliorarea simptomelor pacientului și (iii) prevenirea dezvoltării fibrotoaxului.
- Aspirația terapeutică a lichidului pleural poate fi necesară în cazurile severe simptomatice.
- Chimioterapia antituberculoasă este piatra de temelie a managementului.
- Medicamentele corticosteroizi sunt utile în reducerea simptomelor toxemiei, dar nu reduc incidența fibrozei pleurale. Prednisolonul se administrează în doză de 5 mg de patru ori pe zi, timp de 2-3 săptămâni, urmată de reducerea treptată în următoarele 2-4 săptămâni.

Î. Scrieți o scurtă notă despre chimioprofilaxia tuberculozei.

- Doi termeni sunt utilizați pentru a descrie două tipuri diferite de chimioprofilaxie:
 1. Profilaxia primară sau a infecției în cazul în care un medicament este administrat persoanelor care nu au fost infectate pentru a preveni dezvoltarea bolii (de exemplu, sugarii alăptați de o mamă cu spută pozitivă).
 2. Profilaxia secundară sau a bolii în care medicamentul este utilizat pentru a preveni dezvoltarea bolii la persoanele care au fost deja infectate.
- Isoniazida se utilizează pentru chimioprofilaxie în doză de 5 mg/kg/zi (dar nu depășind 300 mg/zi) pe cale orală pentru o perioadă minimă de 9 luni. Alte opțiuni în special pentru pacienții cu HIV sunt isoniazida plus rifampicină la 0 mg/kg zilnic timp de 3 luni sau isoniazida în doză de 15 mg/kg (adulți 900 mg) plus rifampicină în doză de 10 mg/kg de două ori pe săptămână timp de 3 luni.
- Este important să excludem tuberculoza activă prin istoric, examen fizic, radiografie toracică și, dacă este necesar, prin alte teste înainte de a începe chimioprofilaxia.

Indicații

- Sugarii alăptați ai mamelor cu spută pozitivă.
- Contacte apropiate cu vârsta de 5 ani sau mai puțin care au un test tuberculină puternic pozitiv - o grupă de vârstă susceptibilă

să sufere de meningită tuberculoasă sau tuberculoză miliară.

- Pacienți nou infectați, așa cum arată schimbarea recentă a testului tuberculină de la negativ la pozitiv.
- Anumite stări clinice în care tuberculoza este mai probabil să se dezvolte — de exemplu, infecția cu HIV, boala Hodgkin, tratamentul prelungit cu prednisolon la un nivel de doză care depășește 10 mg/zi, leucemiile, diabetul zaharat sever și pacienții tratați cu medicamente antimaligne. Dacă testul la tuberculină este > 10 mm (în India), se poate oferi profilaxie.

Riscuri

- Rezistența la izoniazidă poate apărea dacă tuberculoza se dezvoltă în ciuda terapiei preventive. Este deosebit de probabil să se dezvolte atunci când terapia preventivă cu izoniazidă este administrată din greșeală pacienților cu tuberculoză subclinică sau nerecunoscută.
- hepatotoxicitate.

Î. Ce este aspergiloza bronhopulmonară? Cum clasificați aspergiloza bronhopulmonară?

- Aspergiloza bronhopulmonară include bolile bronhopulmonare cauzate de specia *Aspergillus*, cea mai frecventă fiind *Aspergillus fumigatus*. Alții din grup includ *A. clavatus*, *A. flavus*, *A. niger* și *A. terreus*.

Clasificare

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Aspergiloza pulmonară saprofită endobronșică • Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA; eozinofilie pulmonară astmatică) • Alveolită alergică extrinsecă (pneumonită de hipersensibilitate) | <ul style="list-style-type: none"> • Intracavitary aspergilloma • Chronic necrotising aspergillosis • Invasive pulmonary aspergillosis |
|--|---|

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul aspergilomului intracavitar (minge fungică).

Etiologie

- Un „aspergiloma” este o minge de ciupercă *Aspergillus*, cea mai comună fiind *Aspergillus fumigatus*. Ocazional, alte ciuperci (de exemplu *Zygomycetes* și *Fusarium*) pot produce, de asemenea, minge fungice.
- Un aspergilom intracavitar se poate dezvolta în orice zonă a plămânului deteriorat unde există o cavitate anormală persistentă. Condițiile pulmonare predispozante frecvente sunt cavitatea tuberculoasă (cea mai frecventă), cavitatea abcesului, cavitatea bronșiectatică, chistul bronșic, bula emfizematoasă și malignitatea cavitată.
- Aspergilomul (bilul fungic) este compus din hife fungice, celule inflamatorii, fibrină, resturi de mucoase și țesuturi.

Caracteristici clinice

- De obicei, nu apar simptome specifice.
- Uneori, aspergilomul poate fi responsabil pentru hemoptizie recurentă, de la mică până la masivă. Hemoptizia apare de obicei din vasele de sânge bronșice și se poate datora invaziei locale a vaselor de sânge care căptușesc cavitatea, endotox ins eliberați de ciupercă sau iritației mecanice a vasculaturii expuse în interiorul cavității de către bila fungică care rulează.
- Pot apărea caracteristici sistemice precum letargia și pierderea în greutate.

Diagnostic

- Radiografia toracică arată o cavitate cu o opacitate asemănătoare unei tumori în interior. O umbră de aer în semilună separă bila fungică de peretele superior al cavității. Dacă radiografia se repetă într-o poziție diferită, această minge se mișcă de asemenea pentru a ocupa porțiunea dependentă a cavității.
- O scanare CT este mai sensibilă în demonstrarea mingii fungice.
- Precipitinele serice la *Aspergillus fumigatus* pot fi demonstrate la unii pacienți.

- Examinarea microscopică a sputei poate evidenția hife fungice.
- Cultura sputei crește ciuperca.

management

- Îndepărtarea chirurgicală a aspergilomului la pacienții potriviți.
- Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi efectuată, se poate încerca terapia antifungică sistemică folosind itraconazol, deși valoarea sa este îndoielnică.
- Injecția cu ultrasunete sau ghidată de CT a amfotericinei B în cavitate a fost utilă în unele cazuri.
- Embolizarea arterei bronșice pentru controlul hemoptiziei.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul aspergilozei pulmonare invazive.

Etiologie

- Invazia țesutului pulmonar anterior sănătos de către *Aspergillus fumigatus*, de obicei la pacienții care sunt imunocompromiși fie de medicamente, fie de boală.

Factori de risc

- Neutropenie prelungită (<500 celule/mm³ timp de > 10 zile) cea mai frecventă
- Transplant de celule stem hematopoietice
- Transplantul de organe solide (în special transplantul pulmonar)
- Corticosteroizi în doze mari prelungite (>3 săptămâni).
- Afecțiuni maligne hematologice
- Terapia citototoxică
- SIDA avansat

Caracteristici clinice

- Tulburări sistemice severe.
- Consolidare acută rapid progresivă, necroză și cavitație a plămânilor.
 - Cantități abundente de spută purulentă, adesea pătată de sânge, din cauza cavităților multiple.
 - Febră, dispnee și durere pleuritică.
 - Hemoptizie și ușoară până la masivă.
- Se poate disemina și răspândi hematogen în alte organe, cel mai frecvent la creier (ducând la convulsii, leziuni de intensificare a inelului, infarcte cerebrale, hemoragie intracraniană, meningită și abces epidural). Mai rar pot fi implicate alte organe precum pielea, rinichii, inima și ficatul.

Diagnostic

- Examenul microscopic al sputei evidențiază hife fungice.
- Cultura pozitivă a sputei.
- Demonstrarea precipitinelor serice la *A. fumigatus*.
- Rezultatele radiografiei toracice sunt nespecifice și includ densități rotunjite, infiltrate pleurale care sugerează infarcte pulmonare și cavități. Revărsatul pleural este mai puțin frecvent.
- Tomografia computerizată a toracelui este destul de utilă pentru a sugera acest diagnostic, în special la pacienții neutropenici. Prezintă noduli multipli și „semnul halo” (o zonă de atenuare scăzută din cauza hemoragiei din jurul nodulului pulmonar) în stadiile incipiente. Un alt semn observat în stadiile târzii este semnul semilună de aer, care reprezintă luciditatea în formă de semilună în regiunea nodulului original secundar necrozei.
- Bronhoscopie și BAL. Biopsia transbronșică este de mică valoare și poate produce complicații.
- Detectarea antigenului galactomanan în ser. Este o componentă polizaharidă a peretelui celular care este eliberată de *Aspergillus* în timpul creșterii. Galactomananul seric poate fi detectat cu câteva zile înainte de prezența semnelor clinice, a unei

radiografii toracice anormale sau a unei culturi pozitive. Acest lucru poate permite confirmarea mai devreme a diagnosticului și determinarea în serie a valorilor galactomananului seric poate fi utilă în evaluarea evoluției infecției în timpul tratamentului.

- Detectarea (1-3)-13-D-glucanului, un constituent al peretelui celular al fungilor, în ser. De asemenea, pozitiv în alte infecții fungice invazive.
- PCR pentru a detecta ADN-ul *Aspergillus* în lichidul BAL și ser.
- Biopsia poate fi necesară pentru confirmare.

management

- Terapie antifungică cu amfotericină (1,0-1,5 mg/kg/zi) cu sau fără flucitozină.
- Voriconazolul intravenos (6 mg/kg la fiecare 12 ore pentru două doze și apoi 4 mg/kg de două ori pe zi) este mai bine tolerat și probabil mai eficient decât amfotericina B. Cel mai frecvent efect advers al voriconazolului este tulburările de vedere, descrise ca vedere încețoșată, fotofobie și percepția alterată a culorilor.
- Derivați de echinocandină intravenos, cum ar fi caspofungin, micafungin și anidulafungin, pentru tratamentul cazurilor refractare sau dacă pacientul nu poate tolera agenții de primă linie.
- La pacienții mai puțin imunodeprimați, itraconazolul (200 mg de două ori pe zi) este util pe cale orală.

Q. Discutați caracteristicile clinice, criteriile de diagnostic și managementul aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA; eozinofilie pulmonară astmatică).

- Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) apare la pacienții cu astm bronșic preexistent sau fibroză chistică.
- Este rezultatul hipersensibilității la *A. fumigatus*, deși alte specii de *Aspergillus* și alte ciuperci pot provoca, de asemenea.
- Patogenia ABPA nu este complet înțeleasă. Reacțiile de hipersensibilitate de tip I mediate de IgE specifice *Aspergillus*, reacțiile de hipersensibilitate specifice de tip II mediate de IgG și răspunsurile imune celulare anormale ale limfocitelor T par să joace un rol important în patogeneza acestuia.
- În ABPA, *Aspergillus* crește de fapt în pereții bronhiilor proximale și în cele din urmă produce bronhii proximale. De asemenea, pacientul dezvoltă episoade repetate de pneumonie eozinofilă care se manifestă prin respirație șuierătoare, tuse, febră și expectorație cu spută care conține micelii fungici.
- Ca urmare a episoadelor pneumonice repetate, radiografiile toracice arată umbre trecătoare de infiltrate. Pot exista zone tranzitorii de opacificare datorită impactării mucoide a căilor respiratorii, care se pot prezenta ca opacități sub formă de bandă care emană din hil cu margine distală rotunjită (aspect de deget înmănușat). „Inelul” și „liniile de tramvai” sunt semne radiologice pe radiografie toracică și reprezintă bronhii îngroșate și inflamate. În cele din urmă, afecțiunea duce la bronșiectazie centrale și fibroză pulmonară progresivă.

Criterii de diagnostic pentru ABPA

Principalele criterii de diagnostic	Alte caracteristici de diagnostic
<ul style="list-style-type: none"> • Astm bronșic • Infiltrate pulmonare • Eozinofilie periferică $>1000/\text{mm}^3$ specifici pentru • Anticorpi serici care precipita <i>A. fumigatus</i> <i>A. fumigatus</i> • IgE seric crescut ($>1000 \text{ ng/mL}$) • Bronșiectazii centrale (proximale). • Răspuns imediat la <i>A. fumigatus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • dopuri maronii în spută • Cultura de <i>A. fumigatus</i> din spută • Anticorpi crescuți din clasa IgE (și IgG)

management

- Prednisolon oral 40 mg pe zi timp de 7-10 zile, urmat de reducerea treptată la o doză de întreținere de 5-10 mg/zi pe termen lung.
- Extracția bronhoscopică a gipsurilor în cazuri selectate.
- Itraconazolul oral (200 mg de două ori pe zi) este util în reducerea exacerbarilor și a necesarului de steroizi.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul astmului bronșic.**Î. Cum veți diferenția astmul cu debut precoce (atopic) de astmul cu debut tardiv (non-atopic)?****Q. Discutați prezentarea clinică și managementul astmului bronșic acut sever (status astmatic).****Definiție**

- Astmul bronșic este o boală eterogenă, caracterizată de obicei prin boala inflamatorie cronică a căilor respiratorii. Este definită de antecedente de dispnee, tuse, apăsare în piept și respirație șuierătoare, care variază în timp și în intensitate, împreună cu limitarea variabilă a fluxului de aer expirator. Rezultă din îngustarea căilor respiratorii produsă de o combinație de spasm muscular, edem mucoasei și secreție bronșică vâscoasă. Limitarea fluxului de aer este în general reversibilă spontan sau cu tratament.
- Astmul este de obicei asociat cu hiperreactivitatea bronșică, deci mai mulți stimuli.
- Sindromul de suprapunere astm-BPOC este caracterizat prin limitarea persistentă a fluxului de aer, cu mai multe caracteristici asociate de obicei cu astmul, precum și cu BPOC.

Clasificare

- Astmul bronșic poate fi clasificat în două grupe sau fenotipuri principale:
 - Astm cu debut precoce (atopic, alergic și extrinsec).
 - Astm cu debut tardiv (non-atopic, idiosincratic și intrinsec).

Caracteristici

Astm cu debut precoce (atopic).	Astm cu debut tardiv (non-atopic).
<ul style="list-style-type: none"> Vârsta timpurie de debut Indivizi atopici Alergenii externi au un rol important 	<ul style="list-style-type: none"> Vârsta târzie de debut Indivizi non-atopici Alergenii externi nu au niciun rol
<ul style="list-style-type: none"> Istoric personal și/sau familial pozitiv de boli alergice precum rinita, urticaria și eczema Niveluri crescute de IgE în ser Teste pozitive de hipersensibilitate a pielii 	<ul style="list-style-type: none"> Istoric personal și/sau familial negativ de alergii Niveluri normale de IgE în ser Teste negative de hipersensibilitate a pielii Răspuns negativ la testele de provocare
<ul style="list-style-type: none"> Răspuns pozitiv la testele de 	<ul style="list-style-type: none"> Adesea necesită doze mai mari de

Rețineți că această clasificare este largă și în niciun caz caracteristicile descrise nu sunt absolute. De fapt, există un grad mare de suprapunere între aceste două tipuri

- Alte grupuri de astm bronșic includ astmul non-alergic (de multe ori răspunde mai puțin la corticosteroizii inhalatori) și astmul cu limitare fixă a fluxului de aer (care se dezvoltă la unii pacienți cu astm de lungă durată).

Etiopatogeneza

- Patogenia astmului implică doi factori majori:
 - Hipersensibilitate bronșică.
 - Reacție inflamatorie în peretele bronșic.

Rolul alergenilor

- Alergenii responsabili de astm intră în organism prin diferite căi:
 - Aer inspirat (praf de casă, polen, pene, păr de animale, spori fungici etc.).
 - Îngestie (alergenii din pește, ou, lapte, drojdie și grau).

- Expunerile anterioare la acești alergeni vor fi stimulat formarea de IgE. Prin urmare, expunerea ulterioară la acești alergeni specifici va duce la o reacție anafilactică antigen-anticorp în bronhii. Aceasta determină eliberarea de substanțe farmacologic active din celulele din peretele bronșic, care provoacă constricție bronșică și reacție inflamatorie, ducând la simptome.

Patogeneza

- Patogenia astmului este complexă și nu este pe deplin înțeleasă. Implica un număr de celule, mediatori, nervi și scurgeri vasculare. Inflamația căilor respiratorii este o inflamație cronică condusă de celulele CD4+ care duce la sinteza IgE prin producerea de interleukină-4 (IL-4) și inflamație eozinofilă prin IL-5.
- Mastocitele:
 - Creștere atât în epiteliul respirator, cât și în secrețiile de suprafață ale astmaticilor.
 - Aceste celule pot genera și elibera mediatori puternici care acționează asupra mușchilor netezi și asupra vaselor de sânge. Acești mediatori includ histamina, prostaglandina D₂ (PGD₂) și cisteinil leucotriene [leucotrienă C₄ (LTC₄), leucotrienă D₄ (LTD₄) și leucotrienă E₄ (LTE₄)] care provoacă reacția astmatică imediată.
 - Mastocitele sunt activate de alergeni prin receptori IgE de mare afinitate, precum și prin stimul osmotice (care reprezintă astmul indus de efort, mai adecvat numit bronhoconstricție indusă de efort - definită ca îngustarea tranzitorie a căilor respiratorii inferioare după exercițiu în prezența sau absența astmului recunoscut clinic).
 - De asemenea, ei eliberează IL-4, IL-5 și IL-13. IL-4 și IL-13 ajută la trecerea producției de anticorpi de către celulele B la tipul IgE. În plus, mastocite secretă, de asemenea, factor de necroză tumorală-alfa (TNF-α), care poate promova neutrofilia după stimularea alergică. În schimb, mastocitele ajută și la limitarea leziunilor căilor respiratorii. Triptaza derivată din mastocite poate scindează IgE, prevenind astfel activarea ulterioară a mastocitelor și ajutând la limitarea răspunsului alergic.
- Eozinofilele eliberează LTC₄ și proteine de bază cum ar fi proteina bazică majoră, proteina cationică eozinofilă și peroxidaza care sunt toxice pentru celulele epiteliale. IL-5 are un rol cheie în modularea diferențierii eozinofilelor și promovarea supraviețuirii eozinofilelor.
- Macrofagele joacă un rol în captarea și prezentarea inițială a alergenilor la limfocite. Sunt stimulați de receptori IgE cu afinitate scăzută și eliberează prostaglandine, tromboxan, LTC₄, LTB₄ și factorul de activare a trombocitelor (PAF).
- Limfocitele T eliberează IL-3, IL-4, IL-9 și IL-13 care activează mastocitele. IL-3, IL-5 și alți factori activează eozinofiliile. Secreția de IL-4 ajută la trecerea producției de anticorpi de către celulele B la tipul IgE. O creștere a activității celulelor Th2 are loc în astm.
- Bazofilele au un rol crucial în inițierea inflamației alergice prin legarea anticorpilor IgE specifici antigenului.
- Celulele dendritice prelevează alergeni din căile respiratorii și migrează către ganglionii limfatici regionali unde stimulează producția de celule Th2 din celulele naiv.
- Toți acești mediatori duc la inflamație, edem, hipertrofie a glandelor producătoare de mucus și constricție bronșică.
- Un rezumat al celulelor și mediatorilor implicați în patogeneza astmului și al unora dintre factorii declanșatori este prezentat în următoarele casete:

Celulele implicate în eliberarea mediatorilor

Important	Mai puțin important
<ul style="list-style-type: none"> • Mastocitele • Macrofage • Eozinofile • Limfocite (limfocite Th2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrofile • Trombocitele • Celulele epiteliale

Mediatori ai hipersensibilității și inflamației bronșice

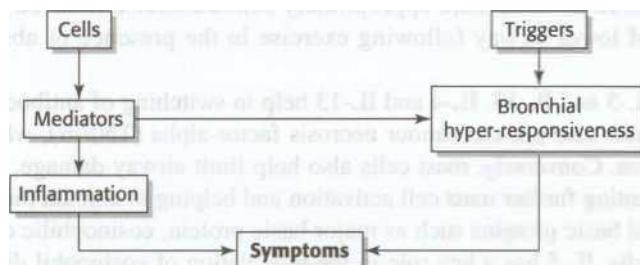
- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • histamina • Prostaglandine (PGD₂ , PGF_{2a} și PGE₂) • Tromboxan | <ul style="list-style-type: none"> • Adenosine • Substance P • Oxygen radicals |
|--|---|

- Leucotriene (LTB₄, LTC₄, LTD₄ și LTE₄)
- Factorul de activare a trombocitelor (PAF)
- Bradikina
- TNF-α, IL-4, IL-5, IL-13
- Complement fragments
- Serotonin

Factorii declanșatori ai astmului

- Exercise (exercise-induced asthma)
- Hyperventilation
- Cold air
- Tobacco smoke
- Praf și vapori acri, inclusiv sensibilizanți profesionali
- Infecții virale respiratorii
- Stresul emoțional
- Aspirina, 13-blocante

Rezumatul patogenezei astmului



Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice sunt discutate convenabil sub trei rubrici:
 1. Astm episodic.
 2. Astm bronșic acut sever (status astmatic).
 3. Astmul cronic.
- În general, persoanele atopice dezvoltă astm episodic, iar persoanele non-atopice dezvoltă astm cronic.

Astm episodic

- Apare ca episoade cu perioade asimptomatice.
- Caracterizat prin paroxisme de respirație șuierătoare și dispnee cu debut relativ brusc.
- Episoadele pot fi spontane la debut sau declanșate de alergenii, exerciții fizice sau infecții virale.
- Atacurile pot fi ușoare sau severe și pot dura ore, zile sau chiar săptămâni.

Astm bronșic acut sever (status astmatic)

- Este o afecțiune în care obstrucția severă a căilor respiratorii și simptomele astmatice persistă în ciuda administrării inițiale a terapiei standard a astmului acut.
- Dispnee severă și tuse neproductivă.
- Pacientul adoptă o poziție verticală fixând centura scapulară pentru a ajuta mușchii accesorii ai respirației.
- Semnele fizice includ transpirație, cianoză centrală, tahicardie și puls paradoxus.

Astmul cronic

- Simptomele sunt de obicei cronice, dacă nu sunt controlate printr-o terapie adecvată.
- Simptome precum constrângerea în piept, respirația șuierătoare și lipsa de aer apar la efort.
- Episoadele de tuse spontană și șuierătoare apar în timpul nopții.
- Crizele repetate de „astm acut sever” sunt frecvente.

- Tusea cronică cu spută mucoidă, punctată de atacuri recurente de expectorație purulentă de la infecția sinceră, este o caracteristică comună a astmului cronic. Uneori, devine dificil să-l distingem de bronșita cronică.

Semne fizice în piept

- În timpul unui atac de astm, sunt detectabile următoarele semne:
 - Frecvența respiratorie crește odată cu utilizarea mușchilor accesorii ai respirației.
 - Sunetele respiratorii sunt veziculoase, cu respirație prelungită.
 - rhonhi expiratori și inspiratori polifonici înalți .
 - În timpul atacurilor foarte severe, fluxul de aer poate fi insuficient pentru a produce rhonchi. Acest lucru are ca rezultat un „cufăr tăcut”, care este un semn de rău augur.
- Între atacuri, pieptul este clar și nu pot fi detectate semne fizice anormale.
- Astmaticii cronici au de obicei niște rhonchi împrăștiați care persistă mereu în piept.

Alte cauze ale respirației suierătoare

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------|
| • Astmul cardiac | • Carcinoid tumours |
| • Boala pulmonară obstructivă cronică | • Eosinophilic pneumonia |
| • Embolii pulmonare recurente | • Pulmonary vasculitis |
| • Leziuni endobronșice/corp străin | |
-

Investigații

- Radiografie toracică:
 - Într-un atac acut, plămânii apar hiperumflați.
 - Între atacuri, plămânii arată normali.
 - Cazurile de lungă durată au plămâni hiperinflați care nu se pot distinge de emfizem.
 - Pot fi observate complicații precum pieptul porumbeilor, colapsul lobar sau segmentar, pneumotoraxul și emfizemul mediastinal și subcutanat.
- Testele funcției pulmonare utile în astmul bronșic sunt FEV₁, VC și PEF.:
 - Estimarea gradului de obstrucție a fluxului de aer.
 - Pentru a determina dacă și în ce măsură obstrucția fluxului de aer poate fi atenuată de bronhodilatatoare. La adulți, o creștere a VEMS, de > 12% sau > 200 mL față de valoarea inițială, la 10-15 minute după inhalarea a 200-400 μg de salbutamol este considerat un test de reversibilitate bronhodilatator pozitiv.
 - Pentru a confirma obstrucția fluxului de aer provocată de exerciții fizice, hiperventilație și expunere profesională.
 - Pentru a diferenția astmul cronic de bronșita cronică. În astm, există o variație diurnă a PEF, cele mai scăzute valori înregistrându-se dimineața („dipping dimineața”).
 - Monitorizarea pe termen lung a pacienților cu boală slab controlată.
 - Teste de provocare directă: Testul de provocare cu histamină sau metacolină (scăderea VEMS cu mai mult de 20% după provocarea cu acești agenți) indică prezența hipersensibilității căilor respiratorii și poate fi util la pacienții la care tusea este singurul simptom.
 - Testele de provocare indirectă produc eliberarea de mediatori endogeni care provoacă contractarea mușchiului neted al

căilor respiratorii. Testele de provocare indirectă disponibile în mod obișnuit includ hiperpneea voluntară eucapnică de efort (EVH), soluție salină hipertonică nebulizată cu ultrasunete și manitol cu pulbere uscată .

- Testele funcției pulmonare trebuie făcute la diagnostic sau la începutul tratamentului, după 3-6 luni pentru a evalua răspunsul, precum și cel mai bun VEMS al pacientului , și apoi periodic după aceea.
- Analiza ABG arată hipoxemie și hipocarbie în timpul atacului acut. În astmul acut sever se dezvoltă hipercardia.
- Testele de hipersensibilitate cutanată verifică dezvoltarea unei reacții de zgomot și erupție la injecțiile intradermice cu alergeni obișnuiți. Valoarea principală a acestui lucru este de a distinge subiectele atopice de cele non-atopice (deși nici măcar această diferențiere nu este necesară pentru management).

- Sputa și eozinofilie sanguină.
- Niveluri serice crescute de IgE.

Managementul astmului bronșic

- Obiectivele managementului astmului sunt:
 - Pentru a obține un control bun al simptomelor astmului și a menține activitățile normale
 - Pentru a minimiza riscul viitor de exacerbare, limitarea fluxului de aer fix și efectele secundare ale medicamentelor
- Managementul astmului bronșic poate fi discutat în următoarele rubrici largi:
 1. Evitarea alergenilor.
 2. Modificați factorii de risc pentru exacerbare.
 3. Desensibilizare sau imunoterapie.
 4. Terapie medicamentoasă pentru controlul sau suprimarea manifestărilor clinice.
 5. Termoplastie bronșică.

Modificați factorii de risc pentru exacerbare

- Renunțarea la fumat; evitarea inhalării pasive a fumului.
- Controlul rinitei asociate.
- Controlați obezitatea.
- Utilizarea inadecvată a corticosteroizilor inhalatori.
- Evitați utilizarea excesivă a beta-agoniștilor inhalatori cu acțiune scurtă (de exemplu, mai mult de un recipient de 200 de doze/lună).
- Tehnica proastă de inhalare.
- Evitați problemele psihologice majore.

Evitarea alergenilor

- În cazurile în care un singur alergen este considerat responsabil, este ușor să reduceți sau să evitați expunerea la acesta.
- În cazurile în care se găsesc mai mulți alergeni, evitarea responsabilă devine o sarcină dificilă.

Desensibilizare sau imunoterapie

- Desensibilizarea se face prin injecții subcutanate repetate cu doze crescând treptate de extracte de alergen(i). Valoarea lui este în doi etapi.

Terapia cu medicamente

- Medicamentele utile în astm pot fi grupate în șapte mari categorii. Adesea, un singur medicament poate să nu fie adecvat atunci când este necesară o combinație de medicamente:
 1. 13-agoniști ai receptorilor adrenergici.
 2. Metilxantine.
 3. Corticosteroizi.
 4. Cromoni.
 5. Anticolinergice.
 6. Inhibitori de leucotriene.
 7. Agenți diverși.

[3-Agoniști ai receptorilor adrenergici

- Practic, există două tipuri de 13-adrenoreceptori: 13 1 -adrenoreceptori și 132 - adrenoreceptori.
 - Stimularea 13 1 -adrenoreceptorilor produce efecte predominante asupra inimii.
 - Stimularea 132 - adrenoreceptorilor produce efecte predominante asupra musculaturii netede bronșice.

Catecolamine

- Catecolaminele utile sunt adrenalina, izoprenalina și izoetarina. Adrenalina este cel mai frecvent utilizat agent din acest grup. Cu toate acestea, are dezavantajul de a nu fi 132 - selectivă, ceea ce are ca rezultat efecte secundare nedorite ale sistemului cardiovascular. Doza uzuală este de 0,3-0,5 mL dintr-o soluție 1: 1000 administrată subcutanat care poate fi repetată de trei ori la un interval de 20 de minute. Este util la copii.

Salbutamol, Levosalbutamol, Terbutalină și Fenoterol

- Aceste medicamente sunt foarte selective pentru adrenoreceptorii β_2 cu acțiunea lor predominantă asupra tractului respirator. Sunt bronhodilatatoare puternice și cu acțiune rapidă, dar de scurtă durată, care acționează prin relaxarea mușchilor netezi bronșici. Sunt active pe toate căile de administrare (inhalatorie, orală, intravenoasă și subcutanată), dar calea preferată de administrare este inhalarea. Inhalarea este extrem de eficientă, deoarece reduce rapid obstrucția fluxului de aer. Administrarea intravenoasă de salbutamol și terbutalină nu oferă avantaje față de inhalare. Din același motiv, alte căi de administrare sunt de preferință evitate și rezervate pentru indicații selectate. Levosalbutamolul produce mai puțină tahicardie în comparație cu salbutamolul.
- Pentru calea de inhalare, acestea sunt disponibile ca soluții (pentru nebulizare), aerosoli (inhalator cu doză măsurată sau **MDI**) și inhalator cu pulbere uscată (DPI).
- Medicamentele din MDI-uri pot fi eliberate ca suspensie în clorofluorocarburi (CFC) sau ca soluție în hidrofluoroalcani (HFA). Din cauza impactului CFC asupra ozonului atmosferic, CFC a fost înlocuit cu HFA.
- Doza:
 - Salbutamolul se administrează în doză de 2-4 mg de trei ori pe zi pe cale orală sau două pufuri a câte 100 pg fiecare, după cum este necesar.
 - Terbutalina se administrează în doză de 2,5-5 mg de trei ori pe zi sau două pufuri a câte 100 pg fiecare, după cum este necesar.
 - Levosalbutamolul se administrează în doză de două pufuri de 50 p , g fiecare, după cum este necesar.
- Principalele efecte secundare sunt tremor și palpitații. Utilizarea prelungită a acestor agonști ai adrenoreceptorilor β_2 este de preferință evitată deoarece înrăutățesc hipersensibilitatea bronșică.

Bambuterol

- Este un agent β_2 -adrenoreceptor cu acțiune prelungită care se transformă în terbutalină în organism.
- Doza este de 10-20 mg o dată pe zi pe cale orală.
- Efectele secundare sunt mai mari decât 13-agoniștii inhalatori și includ tahicardie, palpitații și tremor.

Salmeterol și Formoterol

- β_2 foarte selective, puternice și cu acțiune prelungită, care trebuie administrate o dată sau de două ori pe zi prin inhalare (fie sub formă de aerosoli sau pulbere uscată).
- Aceste medicamente sunt acum utilizate în mod obișnuit în locul stimulentei β_2 cu acțiune scurtă atunci când pacientul necesită o terapie regulată cu stimuli β_2 . Cu toate acestea, aceste medicamente nu trebuie utilizate ca monoterapie; în schimb, ei pot fi administrați împreună cu corticosteroizi inhalatori dacă răspunsul la corticosteroizii inhalați este suboptimal.
- Salmeterolul are un debut lent de acțiune, în timp ce formoterolul are o acțiune rapidă. Acest lucru face ca formoterolul să fie potrivit și pentru controlul imediat al simptomelor.
- Doza:
 - Salmeterol — două pufuri de 25 p . g fiecare de două până la trei ori pe zi.
 - Formoterol - două pufuri a câte 6 p.g fiecare de trei ori pe zi.

Metilxantine

- Acești agenți au un rol redus ca monoterapie, dar pot oferi beneficii ca terapie suplimentară la pacienții necontrolați cu corticosteroizi inhalatori. Cu toate acestea, ca terapie suplimentară, metilxantinele sunt mai puțin eficiente decât 13-agoniștii inhalatori cu acțiune prelungită.

Teofilina

- Teofilina este un bronhodilatator de putere medie, mecanismul exact al bronhodilatarii nefiind clar. Îmbunătățește mișcarea mucusului căilor respiratorii, îmbunătățește contractilitatea diafragmei și scade eliberarea de mediatori.
- Poate fi administrat intravenos, oral sau sub formă de supozitoare. Concentrațiile plasmatice terapeutice ale teofilinei sunt cuprinse între 10 și 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Cu toate acestea, doza necesară pentru a atinge acest nivel variază de la pacient la pacient.
- Crizele acute sunt tratate cu preparate cu teofilină cu acțiune scurtă. Pentru terapia de întreținere, se folosesc preparate de linie de teofilă cu acțiune prelungită și se administrează de obicei o dată sau de două ori pe zi. Doza zilnică unică seara este eficientă în controlul astmului nocturn.
- Doza uzuală este de 100-200 mg (de preparat simplu) de trei ori pe zi și 300 mg de două ori pe zi sau 450-600 mg o dată pe zi pentru preparatul cu eliberare susținută.

- Efectele secundare frecvente ale preparatelor cu teofilină includ nervozitate, greață, vărsături, anorexie și dureri de cap. Pot apărea convulsii și aritmii cardiace atunci când nivelurile plasmatice sunt mai mari de $30 \text{ } \mu\text{g/mL}$.
- Clearance-ul teofilinei (și aminofilinei) este redus la vârstnici, boli hepatice, insuficiență cardiacă congestivă și cu utilizarea concomitentă de eritromicină, alopurinol și cimetidină. Este crescută cu utilizarea concomitentă de fenitoină și fenobarbiton și la fumători.

Aminofilină

- Aminofilina este un bronhodilatator, care este eficient pe cale orală, intravenoasă și ca supozitor. Calea preferată de administrare este intravenoasă. Terapia intravenoasă cu aminofilină poate avea un anumit rol în gestionarea stării astmatice (astm acut sever).
- Aminofilina se administrează sub formă de doză de încărcare de 5 mg/kg intravenos lent timp de 20 de minute. Aceasta este urmată de o doză de administrare de $0,5 \text{ mg/kg/oră}$ administrată sub formă de perfuzie intravenoasă continuă. La acei pacienți care primesc deja teofilină, doza de încărcare este de preferință reținută sau în situații extreme administrată într-o cantitate redusă la $2,5 \text{ mg/kg}$.
- Perfuzia rapidă a dozei în bolus poate duce la moarte subită din cauza aritmiilor cardiace.

Doxofilina (doxofilina)

- Ca și teofilina, inhibă, de asemenea, fosfodiesteraza, ceea ce duce la creșterea $3', 5'$ -adenozinei monofosfatului ciclic (cAMP). Are afinitate redusă pentru receptorii de adenzină A1 și A2 și, prin urmare, are un profil de siguranță mai bun în comparație cu teofilina. De asemenea, inhibă bronhoconstricția indusă de PAF și generarea ulterioară de tromboxan A2.
- Doza este de 400 mg de două ori pe zi.

Corticosteroizi

- Corticosteroizii nu sunt bronhodilatatoare, dar ameliorează sau previn obstrucția fluxului de aer indirect prin efectul lor antiinflamator. Acestea au un efect benefic asupra inflamației bronșice și scad hiper-reactivitatea bronșică. De asemenea, ele inversează reglarea receptorului indusă de utilizarea pe termen lung a agoniștilor ¹³².
- Efectele corticosteroizilor în astmul acut nu sunt imediate și pot să nu fie observate timp de 6 ore sau mai mult după prima doză. În consecință, este obligatoriu să se continue bronhodilatator și oxigenoterapie viguroasă în această perioadă.
- Marea majoritate a pacienților răspund la corticosteroizi. Dar există o minoritate cu răspuns redus sau deloc la corticosteroizi. Au fost etichetate cazuri rezistente la corticosteroizi.
- Indicațiile frecvente ale corticosteroizilor în astmul bronșic sunt următoarele:
 - Boală acută, în special atunci când nu răspunde la sau chiar se agravează în ciuda terapiei optime cu bronhodilatator.
 - Astm bronșic acut sever (status astmatic).
 - Inhalatoarele cu corticosteroizi sunt acum prima linie de tratament la toți pacienții care necesită în mod regulat un medicament antiastmatic. Acest lucru se datorează faptului că acțiunea lor principală asupra fiziopatologiei de bază, adică reduc hipersensibilitatea și inflamația arborelui bronșic.
- Hidrocortizonul și metilprednisolonul (intravenos) sunt utile în situații acute. Hidrocortizonul se administrează ca doză de încărcare de 4 mg/kg intravenos, urmată de $2\text{-}3 \text{ mg/kg}$ la fiecare 6 ore. Metilprednisolonul se administrează în doză de $40\text{-}125 \text{ mg}$ la fiecare 6 ore.
- Prednisolonul este început ca o singură doză zilnică de $40\text{-}60 \text{ mg}$ pe cale orală. După aceea, doza este redusă la jumătate la fiecare a treia până la a cincea zi. Este de preferat un program de zi alternativă în cazul în care terapia cu steroizi trebuie continuată pentru o lungă perioadă de timp.
- Dipropionatul de beclometazonă ($200 \text{ } \mu\text{g}$), budesonida ($200 \text{ } \mu\text{g}$) sau fluticazona ($125 \text{ } \mu\text{g}$) se administrează de două ori pe zi sub formă de aerosoli sau sub formă de pulbere uscată. Un alt steroid pentru inhalare este ciclesonida, care se administrează în doză de $80\text{-}160 \text{ } \mu\text{g}$ o dată pe zi. Altele sunt flunisolide și mometazona. Doze mai mari pot fi necesare în cazul unei boli severe, dar nu peste doza maximă de $2000 \text{ } \mu\text{g}$ beclometazonă, $1000 \text{ } \mu\text{g}$ fluticazonă și $1600 \text{ } \mu\text{g}$ budesonid pe zi. Ele sunt relativ lipsite de efecte secundare sistemice la dozele convenționale. Reacțiile adverse frecvente sunt candidoza orofaringiană și o voce

răgușită. Acest lucru poate fi minimizat prin utilizarea unui dispozitiv de spațiere împreună cu inhalatorul cu doză măsurată și prin gargară cu apă după utilizare. Utilizarea pe termen lung poate produce osteoporoză, subțierea pielii și supresia suprarenalei.

Cromoni

- Cromoglicatul de sodiu sau cromolinul nu este un bronhodilatator. Inhibă degranularea mastocitelor, prevenind astfel eliberarea mediatorului. Este folosit doar în tratamentul profilactic al astmului. Cromoglicatul de sodiu este deosebit de util la copiii cu astm bronșic atopic, dar poate avea o oarecare valoare la câțiva pacienți cu astm bronșic non-atopic. Terapia este inițiată cel mai bine între atacuri sau în perioade de remisie relativă. Dacă nu se observă niciun răspuns în 4-6 săptămâni, medicamentul poate fi întrerupt. Cromoglicatul de sodiu se administrează prin inhalare în doză de 10 mg de patru ori pe zi.

- Nedocromilul de sodiu acționează în principal prin inhibarea eliberării de mediatori. Se administrează sub formă de inhalare la o doză de 4 mg de două până la patru ori pe zi. Este util în controlul profilactic al astmului.
- Ketotifenul nu este un cromon. Este un antihistaminic care, de asemenea, inhibă eliberarea de mediatori. Este util în controlul profilactic al astmului bronșic în doză de 1-2 mg de două ori pe zi pe cale orală. Principalele efecte secundare sunt somnolența și creșterea în greutate.

Anticolinergice

- Anterior se foloseau anticolinergici precum sulfatul de atropină și azotatul de metil atropină, dar rolul lor este limitat de efectele secundare sistemice. Agenții utilizați în prezent sunt bromura de ipratropiu și tiotropiu. Aceștia sunt compuși de amoniu cuaternar neresorbabili, relativ lipsiți de efecte secundare. Acestea sunt administrate sub formă de aerosoli sau sub formă de pulbere uscată. Ipratropiul este disponibil și ca soluție de nebulizare. Acești agenți sunt deosebit de utili în două situații:
 1. La pacienții cu boală cardiacă concomitentă, la care metilxantinele și agoniștii β_2 - adrenergici produc tahicardie semnificativă.
 2. În cazurile refractare, adăugarea de bromură de ipratropiu sau tiotropiu sporește acțiunea bronhodilatatoare a agoniștilor adrenoreceptorilor β_2 .
- Doza:
 - Ipratropiu două pufuri de câte 20 μ g de patru ori pe zi.
 - Tiotropiu două pufuri de 9 μ g fiecare o dată pe zi.
 - Ipratropiu 250-500 μ g nebulizare; poate fi repetat dacă este necesar.
- Efectele secundare includ uscăciunea gurii și gustul amar.

Modificatori de leucotriene

- Antagoniștii receptorilor de leucotrienă (montelukast, zafirlukast și pranlukast) și inhibitorii 5-lipoxigenazei (zileuton) sunt medicamente aditive utile la pacienții care nu răspund la agenții convenționali. De asemenea, sunt utilizați la pacienții care necesită doze mari de steroizi inhalatori. Pot fi utilizați ca tratament de a doua alegere pentru corticosteroizii inhalatori în astmul bronșic ușor persistent.
- Doza de zafirlukast este de 20 mg BID.
- Doza de montelukast este de 10 mg o dată pe zi, seara.
- Efectele adverse sunt mai puțin frecvente și includ dureri de cap, dureri abdominale, erupții cutanate, angioedem, eozinofilie pulmonară și artralgie. Zileuton poate produce toxicitate hepatică.

Agenți diverși

- Inhibitor al pompei de protoni (IPP) la pacienții cu boală simptomatică de reflux gastro-esofagian și astm suboptim controlat.
- Pacienții dependenți de steroizi ar putea beneficia de utilizarea imunosupresoarelor precum metotrexatul sau aurul, dar rolul lor exact nu a fost definit.
- Omalizumab, un anticorp monoclonal umanizat recombinant împotriva IgE, s-a dovedit a fi util la pacienții cu astm alergic. Blochează legarea IgE circulantă de receptorii de pe mastocite și bazofile și scade eliberarea de mediatori. Se administrează subcutanat o dată la 2-4 săptămâni. La un număr mic de pacienți, poate produce anafilaxie.

Nota

-
- Evitați opioacele, sedativele și tranchilizantele la astmaticii acut bolnavi
 - Evitați β_1 -blocantele și agoniștii parasimpatici la astmatici
 - Expectoranții și agenții mucolitici nu au niciun rol semnificativ în managementul astmului bronșic
-

Utilizarea unui inhalator

Recipientul inhalatorului este bine agitat

Pacientul expiră până la capacitatea reziduală funcțională (FRC), adică la sfârșitul expirației normale

- Duza inhalatorului este ținută lângă gura deschisă; poate fi păstrat și în interiorul gurii
- Pacientul activează inhalatorul apăsând-l și simultan inspiră rapid, dar ușor până la inspirația completă
- Respirația este ținută timp de 10 secunde, apoi eliberată
- Pacientul se clătește gura cu apă plată
- Aceiași pași se repetă după 2-5 minute dacă inhalatorul trebuie luat de două ori

Distanțiere

- Distanțiatorul are formă conică și este realizat din plastic sau din alte materiale
 - Un capăt al acestuia este atașat de inhalator (după ce inhalatorul a fost agitat), iar celălalt capăt este ținut în gură
 - Pacientul inspiră după activarea inhalatorului
 - Distanțierile reduc viteza particulelor astfel încât se depune mai puțin medicament în gură; aceasta crește eliberarea medicamentului în căile respiratorii inferioare și, de asemenea, reduce efectele secundare (distanțierii sunt destul de folositori în reducerea efectelor secundare locale ale steroizilor)
 - Distanțierii diminuează, de asemenea, nevoia de coordonare între activarea inhalatorului și inhalare
-

Tratamentul astmului indus de efort (bronhoconstricție indusă de efort)

- Episoadele pot fi prevenite prin inhalarea a 2 doze măsurate de salbutamol sau terbutalină cu câteva minute înainte de efort. Cu toate acestea, utilizarea regulată duce la pierderea relativă a eficacității lor.
- Tratamentul regulat cu cromoglicat de sodiu sau modificatori de leucotriene este adesea necesar. O terapie suplimentară cu un beta-agonist inhalat este adesea necesară înainte de exercițiu.

Termoplastie bronșică

- Energia termică controlată este livrată către peretele căilor respiratorii în timpul unei serii de bronhoscopii, rezultând o reducere prelungită a masei musculare netede a căilor respiratorii.

Obiectivele tratamentului astmului

- Astmul este considerat a fi bine controlat atunci când în ultimele 4 săptămâni:
 - Simptomele în timpul zilei apar de două ori sau mai puțin pe săptămână.
 - Fără limitare a activităților zilnice, inclusiv exercițiile fizice.
 - Fără trezire nocturnă din cauza simptomelor.
 - Necesitatea de 13-agoniști cu acțiune scurtă de două ori sau mai puțin pe săptămână.
 - Fără exacerbări.

Severitatea astmului

- Tratamentul depinde de severitatea astmului.

Inițiativa globală pentru astm (GINA) Grade de severitate

Controlat Parțial controlat

Astm bronșic caracteristic	Astm	bronșic necontrolat	
<ul style="list-style-type: none"> • Simptome în timpul zilei mai mult de două săptămâni • Limitarea activităților din cauza astmului • Simptome nocturne/trezire din cauza astm • Nevoia de medicamente de salvare mai mult de două ori/săptămână 	<p>Nu</p> <p>Nu</p> <p>Nu</p> <p>Nu</p>	<p>Oricare 1 sau 2 caracteristici prezent</p>	<p>Orice 3 sau 4 caracteristici prezent</p>

- O categorie suplimentară este astmul sever.
 - Astmul care necesită tratament cu doze mari de corticosteroizi inhalatori și beta-agoniști cu acțiune prelungită și/sau modificador de leucotriene pentru anul precedent sau corticosteroizi sistemici pentru >50% din anul precedent pentru a preveni astmul bronșic necontrolat sau care rămâne necontrolat în ciuda acestei terapii.

Ghid pentru managementul astmului

- Educația pacientului cu privire la auto-monitorizarea și utilizarea corectă a inhalatoarelor este importantă la toți pacienții.

Abordare în pas	management
<ul style="list-style-type: none"> • Pasul 1 (numai pentru simptome intermitente) • Pasul 2 	Gonist inhalat cu acțiune scurtă în funcție de nevoie (necesar în toate etapele) <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi inhalatori în doze mici SAU • Modificatori de leucotriene (dacă pacientul dezvoltă reacții adverse la corticosteroizii inhalatori)
<ul style="list-style-type: none"> • Pasul 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi inhalatori cu doze mici plus agonist J32 cu acțiune prelungită SAU • Corticosteroizi inhalatori în doze medii sau mari SAU • Corticosteroizi inhalatori cu doze mici plus modificador de leucotriene SAU • Doze mici de corticosteroizi inhalatori plus teofilină cu eliberare susținută
<ul style="list-style-type: none"> • Pasul 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Doze medii sau mari de corticosteroizi inhalatori plus p^αagonist cu acțiune prelungită • Poate adăuga modificador de leucotriene • Poate adăuga teofilină cu eliberare susținută
<ul style="list-style-type: none"> • Pasul 5 	<ul style="list-style-type: none"> • Adăugați corticosteroizi orali (doza cea mai mică) • Luați în considerare tratamentul anti-IgE (omalizumab)

- Odată ce pacientul este în tratament timp de câteva luni, severitatea astmului poate fi evaluată utilizând abordarea treptată menționată mai sus.
 - Astmul bronșic ușor este bine controlat cu tratamentul pasului 1 sau al pasului 2.
 - Astmul moderat este unul care este controlat cu tratamentul pasului 3.
 - Astmul sever este cel care necesită pasul 4 sau 5 pentru a preveni astmul bronșic necontrolat.
- Odată ce se obține un control bun al simptomelor, dozele de corticosteroizi inhalatori pot fi reduse la doza minimă care va menține controlul astmului.

Tratamentul astmului acut sever (status astmatic)

Tratament la domiciliu

- Concentrații mari de oxigen prin mască.
- Terapia bronhodilatatoare cu una dintre următoarele:
 - Salbutamol (5 mg) sau terbutalină (10 mg) prin nebulizator la fiecare 20 de minute pentru 3 doze.
 - Salbutamolul sau terbutalina administrate prin inhalatoare cu doze măsurate (patru până la opt pufături cu un distanțier la

fiecare 20 de minute pentru trei doze) s-au dovedit a fi la fel de eficiente ca nebulizarea acestor agenți. Acestea sunt urmate de 4-8 pufuri la fiecare 2-4 ore.

- Dacă nu răspunde în decurs de o oră sau dacă pacientul devine somnoros, mutați-vă la spital.

*Management în spital***Evaluare și management inițial**

- Faceți un scurt istoric și efectuați o examinare rapidă.
- Concentrație mare de oxigen (35-60%).

Evaluarea severității**Exacerbare ușoară până la moderată**

- VEMS **1** sau PEF ::2'.50%
- Pacientul vorbește în propoziții
- Puls: S1 20 bătăi/minut
- Pulsus paradoxus minim sau nu
- SaO₂ ::2'.90%

Exacerbare severă

- FEV **1** sau PEF <50%
- Pacientul vorbește în cuvinte sau expresii, dar nu în propoziții
- Puls > 120 bătăi/minut
- Frecvența respiratorie > 30 respirații/minut
- Puls paradoxus >25 mmHg
- Wheeels puternice sau piept tăcut
- SaO₂ <90% sau PaO₂ <60 mmHg

Astm care pune viața în pericol

- Somnolent
- Piept tăcut

Tratamentul exacerbărilor ușoare până la moderate

- [3-agoniști inhalați (prin inhalator sau nebulizator) la fiecare 20 de minute pentru 3 doze, după cum sa discutat mai sus.
- Corticosteroizi orali dacă nu există un răspuns imediat.
- Reevaluați în fiecare oră.

Tratamentul exacerbării severe

- Concentrație mare de oxigen (35-60%).
- Se administrează imediat salbutamol (5 mg) sau terbutalină (10 mg) sau levosalbutamol (1,25-2,5 mg) nebulizați în oxigen. Acest lucru se poate repeta după câteva minute dacă nu există niciun răspuns. Administrarea subcutanată sau intravenoasă a agonistului f32 este indicată la pacienții care tusec excesiv, prea slab pentru a inspira în mod adecvat sau moribund. Terbutalina se administrează subcutanat (0,25-0,5 mg) sau intravenos (0,1-10 ^g/kg/minut). Epinefrina (adrenalina) poate fi administrată la copii și adulți tineri. La adulți, doza este de 0,2-0,5 mg ca soluție 1:1000 subcutanat la fiecare 2 (1 minute).
- Bromură de ipratropiu 0,5 mg împreună cu salbutamol 5 mg sau terbutalină 10 mg nebulizată în oxigen la acei pacienți care nu răspund în decurs de 15-30 de minute. Poate fi repetat la fiecare 20 de minute pentru 3 doze. Poate fi dat și prin MDI.

- Aminofilina poate fi administrată intravenos acelor pacienți care nu răspund la bronhodilatatoarele nebulizate. Se administrează ca doză de încărcare de 5 mg/kg/oră sub formă de perfuzie. Doza de încărcare trebuie evitată la pacienții cărora li s-a administrat aminofilină intravenoasă înainte de internarea la spital și la cei care sunt deja pe cale orală de metilxan . Cu toate acestea, adăugarea de aminofilină nu îmbunătățește rezultatul în comparație cu medicamentele inhalate. În plus, produce mai multe efecte secundare. Prin urmare, aminofilina nu este recomandată în prezent pentru a fi utilizată la pacienții cu exacerbare acută.

- Corticosteroizi.
 - Hidrocortizon succinat de sodiu 100 mg intravenos la prezentare și apoi repetat la 4-6 ore la pacienții grav bolnavi.
 - Prednisolon oral într-o doză de încărcare de 40-60 mg și ulterior 40-60 mg/zi în doze unice sau divizate. Durata totală este de 5-7 zile. Pacienților care au primit steroizi înainte trebuie să li se administreze corticosteroizi inhalatori în doze mari.
- Antibioticele nu sunt indicate decât dacă sunt prezente caracteristici ale infecției respiratorii.
- Rolul sulfatului de magneziu administrat intravenos sau prin nebulizare este controversat.
- Intubația endotraheală și ventilația mecanică la pacienții care nu răspund la măsurile de mai sus. Indicațiile pentru intubare includ stop cardiac sau respirator, hipoxie severă ($PaO_2 < 60$ mmHg), hipercapnie ($PaCO_2 > 50$ mmHg), acidoză ($pH < 7,3$), epuizare sau deteriorarea stării psihice.
- NIV care utilizează presiune pozitivă continuă sau aparate BiPAP și o mască de față strânsă ajută la facilitarea respirației. Reduce munca de respirație fără intubare. Este indicat la un pacient cooperant și alert care are insuficiență respiratorie iminentă, dar care nu necesită intubare imediată.
- Tratamentul cu 70-80% heliu cu oxigen poate fi benefic. Acest amestec reduce rezistența căilor respiratorii și îmbunătățește eficacitatea bronhodilatatoarelor.
- Răspunsul la tratament este evaluat în funcție de suferința pacientului, frecvența respiratorie, VEMS, frecvența cardiacă, prezența pulsului paradox și studiile ABG în serie.

Î. Scrieți o scurtă notă despre astmul profesional.

- Cauzat de un sensibilizator profesional specific
- Sensibilizatorii ocupaționali sunt de obicei o proteină sau o glicopeptidă care poate determina producerea de anticorpi IgE specifici și răspunsuri alergice tipice.
- Exemplele de alergeni includ alergeni de origine animală, plante și produse vegetale (de exemplu, latex de cauciuc natural), cereale și cereale, lapte praf, ciuperci, diizocianati (de exemplu, diizocianat de toluen), acril și medicamente.
- Odată ce o persoană este sensibilizată, expunerile foarte scăzute pot induce astm.
- O perioadă de latență care variază de la săptămâni la ani după prima expunere la sensibilizant este adesea observată înainte de apariția inițială a simptomelor legate de muncă.
- Simptomele încep variabil - la începutul schimbului de lucru, spre sfârșitul acestuia sau chiar seara, după orele de lucru. Ele se diminuează sau se îmbunătățesc în weekend și sărbători.
- Adesea asociat cu rinita alergică și conjunctivită.
- O subcategorie a astmului profesional este astmul profesional indus de iritant. În acest sens, astmul profesional apare în urma expunerii la agenți care provoacă iritarea căilor respiratorii fără sensibilizare a căilor respiratorii.
- Managementul include prevenirea primară (de exemplu evitarea utilizării agenților sensibilizatori cunoscuți dacă sunt - disponibile alternative mai sigure, modificarea formei fizice sau chimice a sensibilizatorilor cunoscuți pentru a reduce riscul de expunere, reducerea expunerii prin măsuri de igienă ocupațională și educarea lucrătorilor în utilizarea practicilor sigure la locul de muncă), prevenirea secundară (de exemplu, programe de supraveghere medicală pentru lucrătorii cu risc și terapie teritorială adecvată (de ex., diagnosticare periodică și terțiometrie).

Q. Discutați caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul pneumoniei de hipersensibilitate (alveolită alergică extrinsecă).

Î. Ce se înțelege prin plămânul fermierului?

Definiție

- Pneumonita de hipersensibilitate sau alveolita alergică extrinsecă este o inflamație mediată imun a pereților alveolelor și bronhiolilor, secundară inhalării anumitor tipuri de praf organic, inclusiv microbi (bacterii, ciuperci sau protozoare, inclusiv

amebe care contaminatează apa din sistemele de ventilație), proteine animale sau vegetale și mai multe substanțe chimice cu greutate moleculară mică. Se datorează reacției de hipersensibilitate întârziată mediată de celulele T helper la antigenele inhalate. Celulele T helper 1 (Th1) eliberează factorul de necroză tumorală, interferon-alfa, IL-12 și IL-18, în timp ce celulele Th17 eliberează IL-17 și IL-22.

Exemple

Boală	Sursa de antigen	Antigen presupus
<ul style="list-style-type: none"> Plămânul fermierului Plămânul crescătorului de păsări 	Fân de mucegai Excremente aviare (cel mai adesea excremente de porumbei și perusi)	Actinomicete termofile Proteine din fecalele aviare, pene
<ul style="list-style-type: none"> Plămânul muncitorului Bagassosis 	Compost de ciuperci Praf de trestie de zahăr	Spori de ciuperci
<ul style="list-style-type: none"> Plămânul lucrătorului de malț 	Orz mucegăit	Ciupercile termofile și actinomicetele specia <i>Aspergillus</i>
<ul style="list-style-type: none"> Plămânul scoarței de arțar Umidificator sau aer-balsam pulmonar 	Scoarță de arțar Apă contaminată în aer condiționat sisteme	Specii <i>Cryptostroma</i> <i>Acanthamoeba</i> , <i>Naegleria</i> , actinomicete termofile
<ul style="list-style-type: none"> Plămânul lucrătorului Plămânul lucrătorului de 	Praf de lemn Praf de boabe de cafea	Praf de lemn, specie <i>Alternaria</i> Antigenul necunoscut
<ul style="list-style-type: none"> Plămânul lui Miller Izocianat pulmonar 	Făină de grâu infestată Industrii chimice	<i>Sitophilus granarius</i> Toluen diizocianat
<ul style="list-style-type: none"> Plămân de cadă cu hidromasaj 	Apa cu hidromasaj contaminată sau piscină cu apă în aer liber	<i>Mycobacterium</i> (de obicei <i>avium</i>)

- Cauza bacteriană cel mai frecvent implicată este actinomicetele termofile, care sunt bacili filamentoși Gram-pozitivi care produc plămânul lui Farmer.

Caracteristici clinice

- Majoritatea pacienților (80-95%) sunt nefumători.
- Cele mai multe cazuri apar după luni sau ani de inhalare continuă sau intermitentă a agentului incitator.
- Prezentarea clinică poate fi acută, subacută sau cronică:
 - Forma acută se prezintă sub formă de febră cu frisoane, stare de rău, tuse și dispnee care apar la 6-8 ore după expunerea la antigen. Atinge vârful la 6-24 de ore și, de obicei, dispare în câteva zile dacă nu mai există expunere.
 - Forma subacută apare mai insidios cu tuse, dispnee și cianoză, care durează săptămâni sau luni.
 - Forma cronică apare ca tuse progresivă treptat, scădere în greutate și dispnee de efort. Clubbing-ul poate fi prezent. Apare de obicei la pacienții cu expunere continuă la doze mici la antigen și nu se distinge clinic de fibroza pulmonară din alte cauze.
- O altă prezentare este exacerbarea acută a bolii cronice care apare fără expunere ulterioară la antigenul ofensator.
- Complicațiile bolii de lungă durată sunt fibroza interstițială pulmonară difuză, hipertensiunea pulmonară și cor pulmonale.

Investigatii

- Examenul de sânge relevă VSH crescut și neutrofilie, în special în formă acută. Numărul de eozinofile și nivelurile de IgE sunt de obicei normale.
- Anticorpi precipitanți împotriva microbilor ofensator prezenți la mulți pacienți, dar utilitatea lor de diagnosticare este limitată.
- Radiografia toracică poate prezenta umbriri m i cronodulară difuză. Ulterior apar umbre reticulare datorate fibrozei pulmonare.
- Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă, prezintă opacități de sticlă șlefuită, micronoduli centrilobulari bine definiți și

atenuare a mozaicului sau captarea aerului expirator, Când se dezvoltă fibroza, CT de înaltă rezoluție demonstrează de obicei reticulare, în principal în porțiunea mijlocie a plămânilor sau destul de uniform în toată plămânii și bazele extrem de economisitoare.

- Testele funcției pulmonare arată un defect ventilator restrictiv cu raportul VEMS, : VC normal și difuzie redusă pentru monoxid de carbon. În plămânul fermierului, cel mai frecvent model pe PFT este modelul obstructiv.

- Studiile ABG arată o PaO₂ scăzută și PaCO₂.
- Alte investigații pentru confirmarea diagnosticului includ teste de provocare, BAL și biopsie pulmonară.
 - Test de provocare: Apariția unor constatări respiratorii sau sistemice, în special febră, la 4-10 ore după expunere; leucocitoză; capacitate de difuzie redusă, VC diminuată sau ambele; anomalii radiografice crescute; înrăutățirea diferenței de presiune a oxigenului alveolo-arterial indică un răspuns pozitiv.
 - BAL arată de obicei o creștere a numărului de limfocite T, deși unii pacienți pot prezenta și neutrofile crescute. Limfocitoza BAL este prezentă atunci când limfocitele depășesc 30% din totalul celulelor la nefumători și 20% la fumătorii actuali. Cel mai adesea, raportul CD4:CD8 este în general sub <1 (normal este de aproximativ 1,8), dar poate fi până la 4, ceea ce se observă la pacienții cu sarcoidoză.
 - Biopsia pulmonară poate evidenția celule inflamatorii cronice și granuloame necazeizante slab definite. În stadiile târzii, fibroza este vizibilă.

Tratament

- Identificarea și evitarea antigenului cauzal.
- Terapia cu oxigen la pacienții cu hipoxemie severă.
- Prednisolon 1 mg/kg/zi pe cale orală timp de 1-2 săptămâni, urmat de reducerea treptată în următoarele 4-6 săptămâni. Corticosteroizii grăbesc recuperarea din stadiul acut, dar nu au efecte benefice asupra prognosticului pe termen lung.

Q. Discutați cauzele, prezentarea clinică și managementul obstrucției bronșice.

Cauze

• Tumori	Carcinom bronșic, adenom bronșic
• Ganglioni limfatici traheobronșici măriți	Maligne, tuberculoase
• Corpi străini inhalați	
• Gipsuri sau dopuri bronșice	Mucus supărat, cheaguri de sânge
• Expectorație inefficientă	Colectare de mucus sau mucop în bronhie
• Cauze rare	Atrezie bronșică congenitală, strictura bronșică post-tuberculoasă, anevrism de aortă, atriu stâng gigant, revărsat pericardic

Caracteristici clinice

- Manifestările clinice ale obstrucției bronșice depind de următoarele:
 - Indiferent dacă obstrucția este completă sau parțială.
 - Prezența sau absența infecției secundare.
 - Efectul asupra funcției pulmonare.
 - Cauza obstrucției.

Caracteristici clinice legate de gradul de obstrucție

Obstrucție completă

- Aerul distal de obstrucție este absorbit, spațiile alveolare se închid, iar țesutul pulmonar afectat devine colaps și solidificat.
- Semnele fizice sunt deplasarea mediastinală în partea colapsului, nota de percție plicisitoare și zgomotele respiratorii absente sau diminuate.
- Caracteristicile radiologice includ deplasarea mediastinului pe aceeași parte, ridicarea diafragmei pe aceeași parte și o opacitate pulmonară densă.

- Dacă colapsul implică o mică porțiune a plămânului, deplasarea mediastinului și semnele fizice anormale pot fi absente, dar pe radiografie se va observa o opacitate caracteristică.

Obstrucție parțială

- Rezultă o rezistență mai mică la fluxul de aer în timpul inspirației decât în timpul expirației. Diferența de rezistență la fluxul de aer este accentuată de tuse. Rezultatul final este captarea aerului distal de obstrucție, ceea ce duce la supradistensia părții plămânului distal de obstrucție (emfizem obstructiv).
- Nota de percuție peste o astfel de leziune este hiper-rezonantă și sunetele respiratorii sunt diminuate.
- Examenul radiologic arată hipertransluciditatea părții afectate a plămânului.

Caracteristici clinice legate de infecția secundară

- bacteriană secundară a plămânului distal de obstrucție este frecventă. Aceasta este de obicei de virulență scăzută, dar în unele cazuri urmează supurația pulmonară și abcesul pulmonar.
- Se poate prezenta cu pneumonie recurentă în același segment/lob.

Caracteristici clinice legate de afectarea funcției pulmonare

- Simptomele urmează de obicei obstrucția unei bronhii principale sau lobare.
- Ocluzia bruscă poate duce la dificultăți grave de respirație și hipoxemie.

Caracteristici clinice legate de cauza obstrucției

Tumori

- Carcinomul bronșic produce colaps pulmonar într-un stadiu incipient. Infecția bacteriană secundară și empiemul sunt frecvente.
- Adenomul bronșic crește mai puțin rapid și, prin urmare, obstrucția completă și colapsul pulmonar sunt caracteristici tardive. Emfizemul obstructiv poate fi observat în stadiile incipiente ale obstrucției bronșice parțiale.

Ganglioni limfatici traheobronșici măriți

- Poate comprima sau invada peretele bronșic.
- Manifestările clinice sunt similare cu cele observate în tumori.
- Cea mai frecventă cauză este carcinomul bronșic, dar fără cauze comune sunt tuberculoza, limfomul Hodgkin și alte limfoame.

Corpuri Străine

- Corpul străin inhalat se încadrează de obicei în bronhia lobului principal, intermediar sau inferior drept. Corpurile străine obișnuite inhalate sunt nucile, mazărea, fasolea, bucățile mici de jucării, articolele alimentare și fragmentele de dinți în timpul extracțiilor dentare sub anestezie generală.
- Prezentarea inițială este fie ca emfizem obstructiv, fie ca colaps lobar, cu un rhonchus joasă persistent (rhonchus fix).
- Mai târziu, apare dezvoltarea pneumoniei supurative în lobul colaps, manifestată prin febră mare, tuse cu expectorație purulentă, durere pleurală, frecare pleurală și semne fie de colaps, fie de consolidare.
- Examenul radiologic poate evidenția emfizem obstructiv sau colaps sau consolidare.

Gipsuri sau dopuri bronșice

- Dopurile de mucus provoacă obstrucție bronșică la pacienții cu astm bronșic sau eozinofilie pulmonară. Poate apărea o infecție bacteriană secundară a plămânului colaps.
- Cheagurile de sânge produc obstrucție bronșică în urma hemoptiziei severe.

Secretii retinute

- Obstrucția bronșică prin reținerea mucusului sau mucopului apare la pacienții care nu sunt capabili să tusească eficient din

anumite motive.

- bacteriană secundară este frecventă și apare precoce.

management

- Identificarea cauzei prin radiografie toracică, examen bronhoscopic și biopsie.
- Îndepărtarea bronhoscopică a corpurilor străine, a gipsurilor bronșice, a dopurilor și a secrețiilor.
- Tratatamentul cauzei de bază.

Q. Definiți BPOC — boală pulmonară obstructivă cronică, RICĂ — boală pulmonară obstructivă cronică sau COAD — boală obstructivă cronică a căilor respiratorii.

Î. Ce sunt bolile căilor respiratorii mici?

Definiție

- Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), RECE sau COAD, este definită ca o afecțiune caracterizată prin limitarea persistentă a fluxului de aer care este de obicei progresivă și asociată cu un răspuns inflamator îmbunătățit în căile respiratorii și plămâni la gazele și părțile nocive. Locul principal de obstrucție este în căile respiratorii mici.
- Obstrucția nu este ameliorată (ameliorare <15% din valoarea inițială) cu bronhodilatatoare.
- Din cauza efectelor sistemice asociate, BPOC a fost definită ca o boală prevenibilă și tratabilă.
- BPOC formează un spectru cu bronșită cronică pură la un capăt și emfizem pur la celălalt capăt.
- Bronșita cronică și emfizemul sunt patologic distincte, dar de obicei coexistă la același pacient în proporții diferite.
- Bolile căilor respiratorii mici includ BPOC și astmul. Altele includ pneumonita de hipersensibilitate, bronșiolita și pneumoconioza cu praf mineral
 - Căile respiratorii mici sunt definite ca căile respiratorii necartilaginoase cu un diametru intern <2 mm. Aceste căi respiratorii sunt situate de la aproximativ a opta generație de căi respiratorii până la bronhiiolele terminale și bronhiiolele respiratorii.
 - În mod normal, căile respiratorii mici contribuie doar puțin la rezistența totală a căilor respiratorii.

Q. Discutați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, cursul, prognosticul și tratamentul bronșitei cronice.

Q. Discutați patogenеза complicațiilor bronșitei cronice.

Î. Cum gestionați un caz de exacerbare acută a bronșitei cronice?

Definiție

- Bronșita cronică este definită ca o afecțiune asociată cu producția excesivă de mucus traheobronșic pentru a provoca tuse cu expectorație timp de cel puțin 3 luni pe an, timp de mai mult de 2 ani consecutiv.

Incidență

- Viața adultă mijlocie și târzie.
- Mai mult la bărbați decât la femei.
- Mai mult la fumători decât la nefumători.
- Mai mult în urban decât în rural.

Etiologie (factori de risc)

- Fumatul este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea BPOC. Cu toate acestea, doar aproximativ 15 până la 20% dintre fumători dezvoltă BPOC semnificativ clinic, ceea ce sugerează că predispoziția genetică și factorii de mediu joacă un rol în patogenеза bolii. Fumătorii de pipă și trabucuri au un risc crescut de BPOC, deși mai mic decât cel cu fumatul de țigară. Fumatul de țigară este asociat cu o varietate de anomalii ale sistemului respirator. Toate aceste anomalii predispun la dezvoltarea bronșitei cronice.
 - Mișcarea ciliară lentă.
 - Bronhoconstricție (prin constricție musculară netedă).
 - Hipertrofia și hiperplazia glandelor secretoare de mucus. Raportul dintre grosimea glandelor submucoase și cea a peretelui bronșic este exprimat ca indice Reid (normal $0,44 \pm 0,09$; în bronșita cronică $> 0,51$).
 - Eliberarea enzimelor proteolitice din leucocitele polimorfonucleare.

- Eliberarea mediatorilor inflamatori în plămâni.
- Inhibarea funcției macrofagelor alveolare.
- Poluarea aerului cu praf, fum și vapori, dioxid de sulf și particule. Poluarea interioară a aerului , în special de la arderea combustibililor din biomasă (lemn, bălegar animal și reziduuri de cultură) și cărbunele din spațiile închise este asociată cu risc crescut de BPOC.
- Pericole profesionale, cum ar fi expunerea la praf, fum și vapori, toluen diizocianat în industria plastică și lucrătorii din camera de cardare din fabricile de bumbac.

- Factorii familiali și genetici influențează dezvoltarea bronșitei cronice:
 - Predispoziție genetică.
 - Copiii părinților fumători.
 - Fumatul pasiv (cunoscut și sub denumirea de fum de tutun din mediu).
 - Gaz natural folosit pentru gătit.
- Tuberculoză anterioară
- Status socio-economic scăzut.
- Astmul preexistent poate fi un factor de risc.
- Infecțiile cu rinovirus, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *Moraxella catarrhalis* pot provoca exacerbări ale bronșitei cronice.
- Expunerea la umiditate, ceață și schimbări bruște de temperatură pot provoca exacerbări ale bronșitei cronice.

Patogeneza

- Bronșita cronică și emfizemul apar ca urmare a unui proces inflamator care implică căile respiratorii și spațiile aeriene distale.
- Activitatea crescută a oxidanților combinată cu activitatea redusă a antioxidanților a fost implicată în dezvoltarea inflamației și a BPOC.
- Fumul de țigară produce o concentrație mare de radicali liberi de oxigen (specii reactive de oxigen - ROS), inclusiv superoxid, peroxid de hidrogen și acid hipocloros. Acestea sunt responsabile pentru deteriorarea țesuturilor și activarea eozinofilelor și neutrofilelor. Răspunsul inflamator este inițiat prin activarea factorilor de transcripție (factorul nuclear-KB [NF-KB] și proteina activatoare-1 [AP-1]) și expresia genică a mediatorilor proinflamatori.
- În plus, fumul de țigară, diverși oxidanți și neutrofilele activate dăunează a-1-antitripsinei care este necesară pentru a preveni degradarea elastinei. Toate acestea au ca rezultat diferite modificări observate la pacienții cu bronșită cronică și emfizem.
- Diferiți mediatorii inflamatori implicați în BPOC includ leucotriena B4 (care atrage neutrofilele și limfocitele), interleukina-8 (care atrage neutrofilele și monocitele), TNF-a, IL-1 [3 și IL-6 (care amplifică răspunsul inflamator și poate fi responsabil pentru efectele sistemice de creștere mici și transformatoare ale fibrozei). căilor respiratorii).
- Hipertensiunea pulmonară se dezvoltă din cauza remodelării vasculare în BPOC, care rezultă din efectele combinate de hipoxie, inflamație și în emfizemul sever, pierderea capilarelor.

Modificări patologice

- Hipertrofia și hiperplazia glandelor producătoare de mucus.
- Hiperplazia celulelor caliciforme.
- Reducerea celulelor ciliate.
- Edem mucoasei și dopuri de mucus intraluminal.
- Creșterea mușchiului neted.
- Reducerea calibrului căilor de aer.

Caracteristici clinice

Istorie

- Cele mai izbitoare caracteristici sunt o istorie impresionantă de tuse cu producție de spută de mulți ani și un debut relativ târziu a dispneului.

- Inițial, tusea este prezentă doar în anotimpurile de iarnă („tuse de iarnă” sau „tuse de fumător”), mai ales dimineața („tuse de dimineață”). De-a lungul anilor, tusea crește ca frecvență, severitate și durată până când este prezentă pe tot parcursul anului.
- Sputa este de obicei slabă, mucoidă și mai mult dimineața. Sputa este ocazional colorată cu sânge (hemoptizie) și uneori purulentă („recădere mucopurulentă”).
- Dificultățile respiratorii apar relativ târziu în bronșita cronică. Se datorează obstrucției fluxului de aer și este agravată de infecție, fumat excesiv și condiții atmosferice nefavorabile.
- Alte simptome includ febră în timpul recidivelor mucopurulente, respirație șuierătoare și constrângere în piept.

Scala modificată a Consiliului de Cercetare Medicală (mMRC) pentru dispnee

Gradul 0 Devine fără suflare numai la exerciții fizice intense

Gradul 1 Devine fără suflare când te grăbești la nivel sau mergi în sus pe un deal ușor

Gradul 2 Merge mai încet decât persoanele de aceeași vârstă la nivel din cauza lipsei de aer sau trebuie să se oprească pentru a respira în timp ce mergând în ritmul lui pe nivel

Gradul 3 Se oprește pentru a respira după ce ai mers 100 de metri sau după câteva minute la nivel

Gradul 4 Prea fără suflare pentru a ieși din casă sau rămâne fără suflare în timp ce se îmbracă sau se dezbracă

Semne fizice

- De obicei pacientul este supraponderal.
- În repaus, nu există detresă respiratorie. Frecvența respiratorie este normală și mușchii accesorii ai respirației nu acționează.
- Nota de percuție rezonază în mod normal peste plămâni. Matitatea ficatului și tocimea cardiacă sunt normale în poziție.

Auscultatie

- Sunete respiratorii veziculoase cu expirație prelungită.
- Ronci inspiratori și expiratori.
- Crepitații care fie dispar, fie își schimbă locația și intensitatea după tuse.

Caracteristici sistemice

- Scăderea masei de grăsimi libere.
- Funcția musculară sistemică afectată și pierderea musculară.
- Anemie.
- Osteoporoza.
- Depresie.
- Risc crescut de angină, infarct miocardic acut și insuficiență cardiacă.
- Sindromul metabolic.

Investigații

- Examen radiologic:
 - Radiografia toracică nu arată nicio anomalie caracteristică în bronșita cronică.
- Electrocardiografia poate arăta caracteristici ale hipertrofiei atriale și ventriculare drepte (unde P înalte - P-pulmonale; bloc de ramură dreaptă; model **RSR'** în V₁).
- Teste funcționale pulmonare:
 - VEMS | este redusă.
 - FVC este scăzută.
 - Raportul dintre FEV₁ și FVC este subnormal. Prezența VEMS/FVC post-bronhodilatator <70% confirmă diagnosticul.
 - PEF este redus.
 - RV este crescută.

- FRC este crescut.
- TLC este crescut.
- Transferul de gaz poate fi normal sau ușor redus.
- Studii ABG la pacienții cu VEMS, <50% din cel estimat, sau cei cu insuficiență respiratorie sau cor pulmonar.
 - PaO_2 este semnificativ redusă (hipoxemie).
 - PaCO_2 este semnificativ crescută (hipercarie).
- Teste de efort:
 - Test de mers de șase minute utilizat pentru a evalua dizabilitatea și eficacitatea reabilitării pulmonare.

Complicații*Recidive mucopurulente*

- Datorită infecției bacteriene secundare cu *S. pneumoniae*, *H. influenzae* sau *M. catarrhalis* în 70-75% cazuri.
- Se prezintă sub formă de febră cu producție crescută de spută, care este purulentă.

Narcoza cu dioxid de carbon

- CO_2 persistent retenția (hipercarbia; PaCO_2 ridicată) **se** manifestă ca tulburare a conștiinței, comportament alterat, somnolență, cefalee și edem papil.

Insuficiență respiratorie

- Insuficiența respiratorie de tip I (PaO_2 scăzută, PaCO_2 normală) apare în boala ușoară până la moderată.
- Insuficiența respiratorie acută sau cronică de tip II apare în boala severă.
- Pacientul este profund cianotic, edematos și stuporos, cu insuficiență respiratorie.

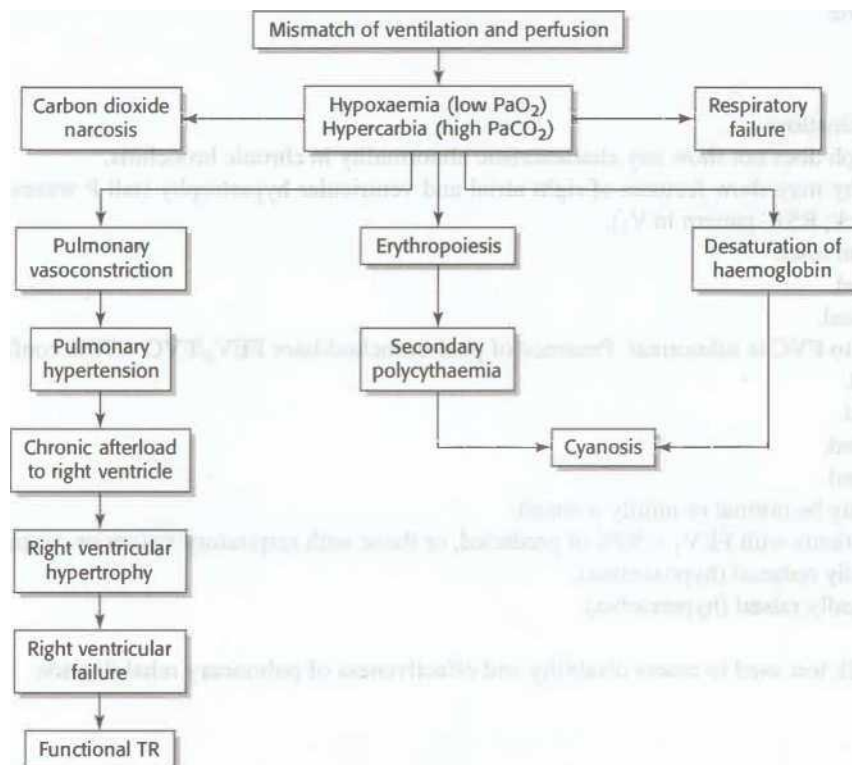
Policitemie secundară

- Aceasta rezultă din hipoxemia care stimulează eritropoeza.

Hipertensiune pulmonară și insuficiență ventriculară dreaptă (Cor Pulmonale)

- Hipertensiunea pulmonară are ca rezultat o postîncărcare cronică pe ventriculul drept, care se hipertrofiază și în cele din urmă eșuează (insuficiență ventriculară dreaptă; cor pulmonar).
- manifestări de hipertensiune pulmonară, cum ar fi pulsații vizibile și palpabile ale arterei pulmonare, ușurință parasternală stângă susținută, pulsații epigastrice și un al doilea zgomot al inimii palpabil și puternic.
- Manifestările insuficienței ventriculare drepte includ edem periferic, JVP crescută, hepatomegalie sensibilă și un al treilea zgomot cardiac de origine ventriculară dreaptă.
- Regurgitarea tricuspidiană funcțională apare ca un fenomen tardiv. Manifestările includ venele gâtului distensate cu unde v mari și o coborâre rapidă și un suflu pansistolic accentuat în timpul inspirației.
- Din cauza cianozei (albastru) și edemului (umflat), acești pacienți sunt denumiți ca balonatori albaștri.

Patogenia complicațiilor



Curs și prognostic (Istorie naturală)

- Bronșita cronică este o boală progresivă caracterizată prin exacerbări și remisiuni.
- În cele din urmă duce la insuficiență respiratorie și cardiacă (cor pulmonale).
- Apar episoade repetate de insuficiență respiratorie și cardiacă, din care apare recuperarea promptă cu un tratament adecvat.
- Unii pacienți pot supraviețui câțiva ani, în timp ce alții mulți ani.

management

- Exerciții regulate și management nutrițional.
- Scăderea în greutate la pacienții obezi.
- Reducerea iritației bronșice:
 - Nu mai fumați complet. Acest lucru poate fi ajutat de utilizarea terapiei de înlocuire a nicotinei (cu gumă, plasture transdermic sau inhalator) sau bupropion, un antidepressiv noradrenergic. Bupropionul s-a dovedit a fi destul de eficient în acest sens. Un alt medicament este vareniclină, care este un agonist parțial al receptorului de acetilcolină nicotinic. Reduce simptomele de sevraj la nicotină. Țigările electronice (țigările electronice) au fost popularizate pentru a ajuta la reducerea fumatului, dar s-a constatat că acestea au mai multe efecte adverse și în prezent nu sunt recomandate.
 - Trebuie evitate atmosferele cu praf și fum.
- Tratamentul și prevenirea infecțiilor respiratorii:
 - Sputa purulentă se tratează cu tetraciclină orală sau ampicilină 250 mg 6 ore sau cotrimoxazol 960 mg 12 ore timp de 10 zile.
 - În absența răspunsului, se face cultura de spută și sensibilitatea și se schimbă antibioticul în consecință.
 - Vaccinarea cu vaccin antigripal și pneumococic.
- Bronhodilatator și terapie cu steroizi: Niciunul dintre medicamentele existente pentru BPOC nu s-a dovedit a reduce rata declinului funcțiilor pulmonare. Acestea reduc frecvența și severitatea exacerbărilor și îmbunătățesc starea de sănătate și toleranța la efort.
 - Inhalarea agoniștilor β_2 -adrenoreceptorilor cum ar fi salbutamol 200 μ g sau terbutalină 500 μ g la 6 ore în boală ușoară până la moderată. Acești agenți au acțiune scurtă și trebuie administrați frecvent. Agenții preferați pentru obținerea bronhodilației sunt 13-stimulanții cu acțiune prelungită (salmeterol și formoterol). Acești agenți pot reduce, de asemenea, incidența exacerbărilor infecțioase, deoarece aceste medicamente reduc aderența bacteriilor la celulele epiteliale ale căilor respiratorii. Indacaterolul (75 300 μ g prin inhalare) este o dată pe zi β_2 agonist cu durata de acțiune de 24 de ore. Debutul său de acțiune este în 5 minute.
 - Medicamentele anticolinergice bronhodilatatoare, bromură de ipratropiu (40-80 μ g 6 ore) sau bromură de tiotropiu (18 μ g o dată pe zi) trebuie adăugate în boala severă.
 - Corticosteroizii inhalatori (beclometazonă, budesonid, fluticazonă, ciclesonid) par să îmbunătățească reactivitatea căilor respiratorii și simptomele respiratorii și ar trebui adăugați în cazuri moderat severe.
 - Teofilina sau doxofilina orală pot fi benefice în cazuri selectate ca terapie suplimentară.
- O nouă clasă de medicamente este inhibitorii fosfodiesterazei 4 și include roflumilast care poate fi administrat o dată pe zi în combinație cu 13-agoniști inhalatori, anticolinergici și corticosteroizi. Scăderea în greutate, diareea, durerile de cap și tulburările de somn sunt efecte secundare semnificative. Nu trebuie combinat cu teofilina.
- Măsuri simptomatice:
 - Utilizarea regulată a antitusivelor nu este recomandată pentru a controla tusea în BPOC stabilă.
 - Băuturi calde sau inhalări de abur pentru a lichidifica spută.
 - Pot fi încercați agenți mucolitici precum bromhexină, N-acetilcisteină, carbocisteină, ambroxol și erdosteină. Utilizarea

mucoliticelor este asociată cu o mică reducere a exacerbărilor acute și o reducere a numărului total de zile de invaliditate, dar nu modifică pierderea funcției pulmonare.

- Kinetoterapie toracică.
- Oxigenoterapia la domiciliu pe termen lung:
 - Terapie cu oxigen pe termen lung, în doză mică (2 L/minut) prin canule nazale timp de cel puțin 15 ore pe zi la pacientul cu:
 - P_{aO_2} în timpul zilei : 55 mmHg în repaus sau saturație de oxigen: 88% cu sau fără hipercapnie confirmată de două ori pe o perioadă de trei săptămâni SAU
 - P_{aO_2} în timpul zilei între 56 și 59 mmHg sau saturație de oxigen > 88% cu evidență de afectare a organelor hipoxice (inclusiv insuficiență cardiacă dreaptă, hipertensiune pulmonară sau policitemie cu hemotocrit > 55%).
 - Aceasta scade hipertensiunea pulmonară și prelungeste viața la pacienții hipoxemici care au dezvoltat insuficiența cardiacă dreaptă. Alte beneficii includ reducerea policitemiei, presiunii arteriale pulmonare, dispneea, hipoxemia în timpul somnului și reducerea aritmiilor nocturne.

- Tratamentul hipertensiunii pulmonare presupune oxigenoterapie pe termen lung. Utilizarea prostaciclinoi sintetice (epoprostenol), analogilor prostaciclinoi, antagoniștilor receptorilor endotelinei-1 și inhibitorilor fosfodiesterazei-5 pentru hipertensiunea pulmonară datorată BPOC este experimentală.
- Reabilitare pulmonară:
 - Scopul principal al reabilitării pulmonare este de a inversa disfuncția musculară și cardiovasculară printr-un program conceput individual.
 - Include tehnici de respirație, kinetoterapie toracică, drenaj postural, exerciții de condiționare (extremități superioare și inferioare) și activități din viața de zi cu zi. Sunt incluse, de asemenea, evaluarea și consilierea privind nevoile nutriționale și consilierea psihologică și vocațională.

Tratamentul exacerbărilor acute severe

- Exacerbarea BPOC este un eveniment acut caracterizat prin agravarea simptomelor respiratorii cu agravare dincolo de variația de zi cu zi și duce la modificarea medicației.
- Indică o combinație între creșterea volumului sputei, purulența sputei și creșterea dispneei.
- Exacerbările cresc rata de declin a funcției pulmonare, deteriorarea stării de sănătate și riscul de deces.

Oxigen

- Terapia inițială ar trebui să se concentreze pe menținerea saturației de oxigen la 90% sau mai mult.
- Acest lucru se poate realiza prin administrarea de oxigen printr-un cateter nazal sau printr-o mască facială echipată pentru controlul fracției de oxigen inspirat. Măștile Venturi sunt mijloacele preferate de livrare a oxigenului deoarece permit o fracțiune precisă de oxigen inspirat (FiO_2).
- Ar trebui să fiți atenți în timpul administrării oxigenului, deoarece debitele mari pot agrava hipercapnia. Mecanismele propuse pentru explicarea acestui fenomen sunt:
 - Creșterea spațiului mort din cauza agravării nepotrivirii ventilației/perfuziei care rezultă din eliberarea vasoconstricției hipoxice.
 - Pierderea impulsului respirator hipoxic.
 - CO_2 capacitatea de legare scade pe măsura ce saturația de oxigen a hemoglobinei crește (efect Haldane).

Bronhodilatatoare

- Utilizarea [agoniștilor 3-adrenergici nebulizați (salbutamol 2,5 mg la fiecare 20 de minute pentru primele 1-2 ore) și a agenților anticolinergici (bromură de ipratropiu 0,5 mg) îmbunătățește fluxul de aer în timpul exacerbărilor acute. Ambii agenți pot fi combinați dacă este necesar.

Antibiotice

- Indicată la pacienții cu dispnee crescută, volum crescut de spută și purulență crescută a sputei, sau cei care necesită ventilație mecanică.
- Cele mai comune organisme în timpul exacerbărilor includ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *M. catarrhalis*. Factori de risc pentru *P. aeruginosa* includ spitalizare recentă, antibiotice frecvente (patru sau mai multe cursuri în ultimul an) și exacerbări severe.
- Pentru managementul ambulatoriu, se pot administra doxiciclină, cotrimoxazol sau amoxicilină-clavulanat. Pacienților cu vârstă peste 65 de ani ar trebui să li se prescrie, de asemenea, una dintre fluorochinolonele mai noi (levofloxacină, gemifloxacină, moxifloxacină).
- Pacienții spitalizați trebuie să primească antibiotice intravenos (azitromicină sau fluorochinolonă sau o cefalosporină de a treia generație, cum ar fi ceftriaxonă sau cefotaximă).

- În exacerbările severe, tratamentul trebuie să includă o cefalosporină de generația a treia plus o fluorochinolonă sau o aminoglicozidă .

Corticosteroizi

- Corticosteroizii intravenos sau orali trebuie administrați timp de 5-7 zile, deoarece scurtează timpul de recuperare și îmbunătățesc funcțiile pulmonare (FEV!) și hipoxemie.

Aminofilină

- Ar trebui adăugată dacă pacientul nu răspunde la tratamentul inițial cu nebulizarea [3-agoniștilor.

Diuretice

- Diureticele se administrează la pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă grosieră.

Ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă a căilor respiratorii

- Ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă folosind o mască de față strânsă pentru a administra BiPAP ar trebui încercată atunci când este nevoie de asistență ventilatorie. Este indicat dacă pacientul dezvoltă:
 - Acidoză respiratorie acută ($\text{pH} < 7,3$ și/sau $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) și/sau
 - Dispnee severă cu semne clinice sugestive de oboseală a mușchilor respiratori, creșterea efortului respirator sau ambele, cum ar fi utilizarea mușchilor accesorii ai respirației, mișcarea paradoxală a abdomenului sau retragerea spațiilor intercostale.
- Pacientul trebuie să fie cooperant și stabil din punct de vedere medical pentru VNI.

Ventilație invazivă

- Dacă VNI eșuează sau nu poate fi administrată, pacientul trebuie intubat pentru ventilație mecanică.

Indicații pentru admitere

- Creștere marcată a intensității simptomelor (de exemplu, apariția bruscă a dispneei de repaus).
- Noi descoperiri fizice (de exemplu, cianoză și edem periferic).
- BPOC subiacent sever.
- Prezența unor comorbidități importante (de exemplu, boli cardiace).
- Noi aritmii.
- Vârsta mai înaintată.
- Eșecul de a răspunde la tratamentul medical inițial.
- Incertitudinea diagnosticului.
- Suport insuficient la domiciliu.

Managementul Co-Morbidităților Asociate

- Este important să se gestioneze comorbiditățile, deoarece acestea contribuie la mortalitate și spitalizare.

Stadializarea GOLD a BPOC și management (Valabil atât pentru bronșită cronică, cât și pentru emfizem)

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) este strategia globală pentru diagnosticarea, managementul și prevenirea BPOC. Sistemul de stadializare și ghidurile de management pentru BPOC sunt prezentate mai jos:

Etapă	Caracteristici caracteristice*	Management**
I	BPOC ușoară: FEV1 / FVC $< 0,70$ VEMS 1 2::: 80% din estimat	2 -agoniști cu acțiune scurtă (salbutamol, terbutalină, levosalbutamol) după cum este necesar
II	BPOC moderată: FEV1 / FVC $< 0,70$ VEMS 1 50-80% din prognozat	2 -agoniști cu acțiune prelungită (salmeterol, formoterol) + anticolinergice (ipratropiu, tiotropiu)
III	BPOC severă: FEV1 / FVC $< 0,70$ VEMS 1 30 până la $< 50\%$ din estimat	Adăugați glucocorticoizi inhalatori (beclometazonă, budesonid, fluticazonă, ciclesonid) + metilxantine

IV	<p>BPOC foarte severă: $FEV_1/FVC < 0,70$ $VEMS_1 < 30\%$ din estimat sau $< 50\%$ din prezis cu insuficiență respiratorie cronică ($PaQ_2 < 90$ mmHg cu sau fără $PaCQ_2 > 50$ mmHg în timp ce respiră aer la nivelul mării) sau cor pulmonar</p>	<p>Adăugați oxigenoterapie, ventilație asistentă, managementul dreptului- insuficiență cardiacă laterală, opțiuni chirurgicale</p>
<p>*FE este post-bronhodilatator (de exemplu, după inhalarea a 400 pg de „Evitarea factorilor de risc, vaccinarea antigripală și utilizarea foagoniștilor cu acțiune scurtă, după cum este recomandat pentru toate etapele</p>		

Î. Ce este emfizemul? Care sunt diferitele tipuri de emfizem?**Q. Descrie emfizemul mediastinal.****Î. Ce este emfizemul subcutanat?****Q. Discutați emfizemul compensator.**

- Cuvântul „emfizem” înseamnă umflare sau distensie cu aer.
- Emfizemul poate fi clasificat în funcție de locul anatomic:
 - Emfizem pulmonar
 - Emfizem mediastinal
 - Emfizem subcutanat.

Emfizem pulmonar

- O descriere detaliată a emfizemului pulmonar bilateral generalizat este dată mai târziu. Emfizemul compensator este o formă de emfizem pulmonar care este localizat.

Emfizem compensator

- Este o afecțiune în care țesutul pulmonar normal suferă hipertrofie ca mecanism compensator pentru o afectare extinsă a celuilalt plămân sau a unei părți a aceluiași plămân.
- Fiind un fenomen compensator, acesta este asimptomatic.
- Constatările fizice în emfizemul compensator includ mișcări respiratorii reduse, nota de percuție hiper-rezonantă și intensitatea redusă a sunetelor respiratorii.

Emfizem mediastinal

- Emfizemul mediastinal apare ca urmare a evadării rapide a aerului în mediastin, ca urmare a rupturii alveolelor supradistensate în astmul bronșic sever, rupturii bulei emfizematoase și rupturii esofagului.
- Aerul urcă de obicei în sus în țesuturile subcutanate ale gâtului, unde se manifestă ca „emfizem subcutanat”.
- Dacă este sever, emfizemul mediastinal poate produce tamponare cardiacă.
- Auscultarea poate dezvălui un zgomot de zgomot („cris mediastinal”).

Emfizem subcutanat

- Emfizemul subcutanat se datorează prezenței aerului în țesuturile subcutanate.
- Cauzele comune sunt leziunile penetrante în piept, fractura coastelor și introducerea tubului intercostal.
- Din punct de vedere clinic, emfizemul subcutanat conferă o senzație caracteristică de crepitare sau trosnet la palpare.
- Nu este indicat niciun tratament deoarece aerul va fi absorbit lent. În cazurile severe, se pot face incizii subcutanate pentru a reduce presiunea.

Q. Discutați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul emfizemului pulmonar.**Î. Ce este deficitul de α -1 antitripsină?****Î. Dă o scurtă descriere a bulelor pulmonare.**

Definiție

- Emfizemul este definit ca o distensie a spatiilor de aer distal de bronhiola terminala cu distrugerea septurilor alveolare dar fara fibroza evidenta.

Etiologie

- Fumat:
 - Macrofagele alveolare se acumulează în jurul bronhiolilor terminale și eliberează enzime proteolitice. Leucocitele eliberează enzime precum elastaza.
 - Aceste enzime provoacă digestia enzimatică și distrugerea pereților alveolari, rezultând emfizem.
- Cauze profesionale — suflante la cuptor, orfevrari, expunere la cadmiu.
- deficit de a-1 antitripsină:
 - Țesutul conjunctiv al plămânului este digerat de enzima proteolitică „protează” eliberată de leucocite. a-1 antitripsina este un inhibitor de protează (antiprotează), împiedicând această digestie proteolitică. Prin urmare, o deficiență sau absența a-1 antitripsinei are ca rezultat distrugerea proteolitică a plămânilor, ducând în cele din urmă la emfizem.
 - Deficitul de a-1 antitripsină este o tulburare autozomal recesivă.
 - Din punct de vedere patologic, acești pacienți dezvoltă emfizem panacinar sever, predominant la nivelul bazelor pulmonare.
 - Acest tip de emfizem este rar și apare la adulții tineri. Se manifestă prin dispnee progresivă și tuse minimă.
 - Alte afecțiuni asociate cu deficiența acestuia includ bronșiectazie, ciroză hepatică, vasculită și paniculită.

Patologie

- Din punct de vedere patologic, emfizemul poate fi clasificat în trei tipuri în funcție de tiparul de implicare a acinilor:
 1. Emfizemul centriacinar (centrilobular), unde distensia și distrugerea se limitează la bronhiola respiratorie și la alveolele strâns legate de acestea (afectarea centrală a acinului cu salvarea periferiei). Este subtipul patologic primar asociat cu BPOC indusă de fumul de țigară. Acest model de emfizem este de obicei mai proeminent în zonele superioare ale plămânilor.
 2. Emfizem panacinar, unde există distrugerea generalizată a alveolelor (atât porțiunile centrale, cât și periferice ale acinului implicat). Este asociat în mod clasic cu deficitul de a-1 antitripsină și este mai proeminent în zonele inferioare ale plămânilor.
 3. Emfizemul paraseptal, unde distensia implică doar acinul distal. Se găsește în apropierea pleurei și poate provoca pneumotorax spontan.

Caracteristici clinice

Istorie

- Cea mai frapantă trăsătură este dificultățile de efort constant progresive, cu tuse și expectorație minime.
- Respirația este insidioasă la debut, inițial doar efort, dar treptat și constant progresivă, terminând în cele din urmă cu dispneea la efort banal și chiar în repaus.
- Tusea cu expectorație de spută mucoidă redusă este în mod caracteristic minimă.
- Slăbiciunea, anorexia, letargia și scăderea în greutate pot apărea cu boala avansată.

Descoperiri fizice

Inspecție și palpare

- Construcția corpului este astenică.
- Gâtul este scurt și gros.
- Venele gâtului se pot dilata în timpul expirației, dar se prăbușesc rapid în timpul inspirației.
- Pacientul stă aplecat în față, extinzând brațele pentru a se sprijini.
- Pacientul pare tulburat și tahipneic.

- Mușchii accesorii ai respirației (mușchii sternomastoizi și scaleni) sunt hipertrofiați. Ele ridică sternul într-o direcție anterosuperioară în timpul inspirației.
- Expirație prelungită prin buzele strânse („respirația buzelor strânse”).
- Expirația începe cu un mormăit.
- Coborâre traheală exagerată în timpul inspirației (semnul lui Campbell).
- Reducerea lungimii traheei deasupra creștăturii suprasternale.
- Impulsul apical este de obicei invizibil sau slab.

- Excavarea foselor suprastemale și supraclaviculare în timpul inspirației.
- Extragerea marginilor costale în timpul inspirației.
- Pieptul apare cilindric sau ca un butoi ("piept în formă de butoi"). Diametrul anteroposterior al toracelui este semnificativ crescut, iar raportul normal dintre diametrul anteroposterior și transversal de 5:7 este modificat.
- Întregul piept este într-o stare fixă de inspirație deplină.
- Sternul este arcuit în față, iar unghiul lui Louis este nejustificat de proeminent.
- Unghiul subcostal este lărgit (normal: 70°).
- Coastele sunt așezate mai orizontal și mai larg.
- Cifoza coloanei vertebrale toracice.
- Expansiunea toracică este diminuată simetric.

Percuție

- Notă de percuție hiper-rezonantă peste plămâni.
- Matitatea cardiacă este redusă sau ștearsă.
- Matitatea ficatului este împinsă în jos sau absentă.

Auscultatie

- Intensitatea sunetelor respiratorii este diminuată.
- Sunetele respiratorii sunt veziculoase, cu expirație prelungită.
- Se pot auzi rhonhi împrăștiați, slabi, ascuțiți, la final de expirare.

Investigatii

- Caracteristicile radiologice ale emfizemului pulmonar pe radiografie toracică PA sunt următoarele:
 - Bullae.
 - Set mic, diafragma plată.
 - Câmpuri pulmonare neobișnuit de translucide.
 - Pierderea marcajelor vasculare periferice.
 - Coaste larg plasate și orizontale.
 - Inimă lungă și îngustă („inima tubulară”).
 - Umbre proeminente ale arterei pulmonare la hil.
- Vederea laterală a radiografiei toracice poate arăta o transluciditate mare retrosternală.
- Tomografia computerizată a toracelui poate detecta emfizemul cu certitudine.
- Teste funcționale pulmonare:
 - FEV₁ este scăzută.
 - FVC este scăzută.
 - FEV₁:FVC este redus.
 - PEF este redus.
 - TLC este crescut.
 - RV este crescută.

- Raportul RV:TLC este crescut.
- Factorul de transfer al gazului pentru monoxid de carbon (difuzie) este redus.
- Studiile ABG relevă de obicei o PaO_2 ușor redusă și o PaCO_2 normală sau ușor crescută .

Complicații

Bulele pulmonare

- Bulele sunt spații umflate cu pereți subțiri create de ruperea pereților alveolari.
- Bulele pot fi simple sau multiple, mari sau mici.
- Ele sunt de obicei localizate subpleural și de-a lungul marginilor anterioare ale plămânilor.
- O bula subpleurală se poate rupe provocând pneumotorax spontan.
- Bulele mari pot interfera cu ventilația pulmonară.

Insuficiență respiratorie

- Insuficiența respiratorie de tip I și de tip II poate apărea ca o complicație tardivă a emfizemului.

Hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă

- Acestea sunt complicații tardive ale emfizemului.
- Apariția insuficienței ventriculare drepte în emfizem este de obicei un eveniment terminal.

Pierderea în greutate

- Poate apărea o scădere severă în greutate care duce la emaciare. Acest lucru se datorează probabil secreției afectate de testosteron.

Curs și prognostic (Istorie naturală)

- Emfizemul pulmonar progresează constant și treptat sub formă de dispnee cu tuse și expectorație minime. Pacienții sunt mai puțin predispuși la recidive mucopurulente. Insuficiența cardiacă dreaptă și insuficiența respiratorie hipercapnică sunt adesea evenimente terminale. În absența unor astfel de evenimente, evoluția clinică se caracterizează prin dispnee severă și progresivă pentru care puțin se poate face.

Tratament

- Nu există un tratament specific pentru emfizemul generalizat stabilit. Cel mult, se poate preveni evoluția ulterioară a acestuia și se poate trata factorii agravanți și complicațiile.
- Prevenirea progresiei emfizemului include renunțarea la fumat și evitarea expunerii profesionale.
- Tratamentul factorilor agravanți și al complicațiilor include tratamentul prompt al infecțiilor, insuficiența respiratorie și coada inimii drepte.
- Se face un studiu cu bronhodilatatoare și steroizi, deși este posibil să nu aibă succes la pacienții cu emfizem pur.
- Fizioterapia ajută la relaxarea mușchilor cervicali și ajută pacienții să expire încet și constant prin buzele strânse. De asemenea, poate facilita expectorația.
- Ablația chirurgicală a bulelor gigante poate aduce o îmbunătățire dramatică a funcției pulmonare.
- Chirurgia de reducere a volumului pulmonar reduce hiperinflația unuia sau ambilor plămâni prin rezecție chirurgicală și/sau cu laser. Acest lucru face ca mușchii respiratori generatori de presiune mai eficienți datorită eficienței îmbunătățite.
- Transplantul cardiac și pulmonar poate fi luat în considerare la pacienții tineri cu emfizem sever din cauza deficienței de α_1 -antitripsină.
- Pentru pacienții cu deficit de antitripsină α_1 , terapie de substituție intravenoasă folosind un ! Se utilizează antitripsină derivată din plasmă umană reunită, dar eficacitatea acestuia nu este clară.

Î. Ce sunt balonările albastre?

- Acesta este un model clinic distinctiv observat în bronșita cronică.
- Cianoza marcată („albastru”) și edemul periferic („balonat”) sunt dominante.
- Acești pacienți au tuse proeminentă cu expectorație, recidive mucopurulente, episoade repetate de insuficiență ventriculară dreaptă și insuficiență respiratorie, hipoxemie arterială (PaO_2 scăzută) **și** hipercapnie (PaCO_2 ridicată) .

Î. Ce sunt pufferele roz?

- Acesta este un model clinic distinctiv observat în emfizemul pulmonar.
- Au dispnee marcată („puffer”) și nu au cianoză (deci „roz”).
- Cursul clinic se caracterizează prin dispnee progresivă progresivă. Ei mențin o PaO_2 și o PaCO_2 aproape normală . Apariția insuficienței respiratorii și a insuficienței cardiace drepte este tardivă și adesea terminală.

Î. Care sunt caracteristicile diferențiatore ale emfizemului și bronșitei cronice?

Caracteristică	Emfizem	Bronșită cronică
Caracteristici clinice		
• Dispnee	Severă	Ușoară
• Tuse	După începerea dispneei	Înainte de a începe dispneea

Caracteristică	Emfizem	Bronșită cronică
<ul style="list-style-type: none"> • Spută • Recidive mucopurulente • Cianoză • Hipertensiune pulmonară • Insuficiență ventriculară dreaptă • Insuficiență 	<ul style="list-style-type: none"> • Puțin, mucoid • Mai puțin frecvente • Absent • Tarziu si usor • Tarziu si adesea terminal • Tarziu si adesea terminal 	<ul style="list-style-type: none"> • Copioasă, purulentă • Mai frecvente • Prezent • Precoce și severă • Episoade repetate • Episoade repetate
Investigații		
<ul style="list-style-type: none"> • Hematocrit • PaO₂ • PaCO₂ • Capacitate de difuzie • Radiografia toracică 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Normal spre scăzut • Normal • Redus • Caracteristici de hiperinflație, bule și tubulare inimă 	<ul style="list-style-type: none"> • A crescut • Scăzut • Înalt • Normal • Creșterea bronhovasculară marcajele și cardiomegalia

Î. Care sunt caracteristicile diferențiatore ale astmului și ale bolii pulmonare obstructive cronice?

Caracteristică	Astm	BPOC
Vârsta de debut	<ul style="list-style-type: none"> • În general, copii și adulți tineri 	<ul style="list-style-type: none"> • În general persoane în vârstă
Factori de risc	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente familiale de alergii • Expunerea la alergeni • Sensibilizatori ocupaționali 	<ul style="list-style-type: none"> • Fumat • Expunerea profesională • Poluarea atmosferică • Deficitul de alfa-1-antitripsină
Respirator simptome	<ul style="list-style-type: none"> • Wheezing, tuse, dispnee • Simptomele variază din când în când și chiar de-a lungul orelor sau zilelor • Poate fi declanșat de exerciții fizice, praf sau expunerea la alergeni • Adesea prezintă o ameliorare spontană sau cu tratament optim 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispnee cronică, tuse productivă • De obicei simptome continue • Simptomele cronice, de obicei, nu au legătură cu factorii declanșatori • Simptome lent progresive în ciuda terapiei
Comorbidități	<ul style="list-style-type: none"> • În general, nu este prezent 	<ul style="list-style-type: none"> • Deseori prezente (de exemplu, depresie, sindrom metabolic, boală coronariană, osteoporoză, pierdere musculară)
Radiografia toracică	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografia toracică normală 	<ul style="list-style-type: none"> • Prezintă hiperinflație și alte modificări
Spirometrie	<ul style="list-style-type: none"> • Reversibilitatea obstrucției căilor respiratorii • Normal între simptome 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 se poate îmbunătăți cu bronhodilatatoare, dar FEV1/FVC < 0,7 persistă • Limitare persistentă a fluxului de aer
Tomografie computerizată (dacă este efectuată)	<ul style="list-style-type: none"> • Poate prezenta îngroșare bronșică 	<ul style="list-style-type: none"> • Emfizem

Q. Descrieți diferitele componente ale fumului de țigară.

Î. Numiți bolile cauzate de fumat.

- Fumul de țigară este un aerosol complex compus din compuși gazoși și sub formă de particule.
- Fumul constă din fum principal și componente de fum secundar.
 - Fumul principal este produs prin inhalarea aerului prin țigară și este sursa principală de expunere la fum a fumătorilor.
 - Fumul secundar este produs din mocnit a țigării între pufături și este sursa majoră de fum de tutun din mediu sau de fum pasiv.
- Există mai mult de 4000 de constituenți chimici ai fumului de țigară: 95% din greutatea fumului principal provine din peste 400 de compuși gazoși; restul greutății este alcătuit din peste 3500 de componente sub formă de particule.
- Principalul determinant al dependenței de tutun este nicotina; gudronul este totalul particulelor de fum de țigară după ce nicotina și apa au fost îndepărtate.
- Expunerea la gudron pare a fi o componentă majoră a riscului de cancer pulmonar.
- Fumul principal conține mulți agenți cancerigeni potențiali, inclusiv hidrocarburi aromatice policiclice, amine aromatice, N-nitrozamine și alți compuși organici și anorganici, cum ar fi benzenul, clorura de vinil, arsenul și cromul.

Boli cauzate de fumat

- Cancer: plămâni, orofaringe, esofag, stomac, pancreas, vezică urinară, rinichi, col uterin, posibil colon și leucemie mieloidă acută.
- Boli respiratorii: BPOC, tuse cronică și infecții.
- Boli cardiovasculare: boală coronariană, boală cerebrovasculară, boala arterelor periferice, anevrism de aortă abdominală.
- Reproducere: Avort spontan, prematuritate, greutate mică la naștere.
- Gastrointestinal: reflux acid gastro-esofagian, ulcer peptic și boli Crohn.
- Altele: sănătatea orală și a pielii precară, cataractă, leziuni cauzate de incendiu.

Q. Discutați etiologia, clasificarea, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul bronșiectaziei.

Definiție

- Bronșiectazia este definită ca o dilatare anormală permanentă a uneia sau mai multor bronhii ca urmare a distrugerii componentelor elastice și musculare ale peretelui bronșic.

Clasificare

1. Bronșiectazie sacculară (chistică):
 - Aceasta se întâmplă în bronhiile mari proximale.
 - Bronhiile prezintă o dilatare marcată, terminând în saci mari.
2. Bronșiectazie cilindrică (fuziformă):
 - Aceasta implică căile respiratorii de la a șasea până la a zecea generație.
 - Bronhiile arată cilindrice sau cu margele și se termină drept și brusc.
3. Bronșiectazii varicoase:
 - Acesta este intermediar între modificările saculare și cilindrice.

- Bronhiile seamăna cu vene varicoase.

Etiologie

-
- congenitale , deficit de antitripsină a-1, fibroză chistică, hipogamaglobulinemie, sindroame de dischinezie ciliară (de exemplu, sindromul Kartagener), astm bronșic atopic, sechestrare pulmonară
 - Pneumonii necrozante dobândite (copii) (rujeolă, tuse convulsivă, stafilococ, adenovirus și gripa), tuberculoza primara, corpi straini
 - Dobândită (adulti) Tuberculoză pulmonară, pneumonii supurative, bronșiectazii post-obstructive (tumori endobronșice sau corpi străini, ganglioni limfatici hilari măriți sau mase tumorale și bronhostenoză în urma tuberculozei endobronșice), aspergiloză bronchopulmonară alergică (ABPA), aspirație repetată de lichid gastric, inhalare de gaz toxic (amoniac), astm bronșic de lungă durată și BPOC, infecție cu HIV, boală inflamatorie inflamatorie, boală inflamatorie. sindrom, fibroză pulmonară interstițială (bronșiectazie de tracțiune), fibroză prin radiații, sarcoidoză, pneumonită cronică de hipersensibilitate
-

Patologie

- Trăsătura caracteristică a bronșiectaziei sunt multiplele „cavități bronșiectatice”.
- Plămânul stâng este implicat mai frecvent decât plămânul drept.
- Bronșiectazia poate afecta orice parte a plămânului, dar lobii inferiori sunt implicați mai frecvent decât lobii superiori datorită drenajului mai eficient al lobilor superiori prin gravitație.
- Locurile comune de implicare sunt lobii inferiori, lingula și lobul mijlociu.

Caracteristici clinice

- Semnele distinctive ale bronșiectaziei sunt tusea cronică cu producere de spută, hemoptizie și pneumoniile recurente.
- Tusea este cronică și mai gravă dimineața. Este determinată de modificări posturale.
- Sputa este în mod caracteristic copioasă, purulentă și urât mirositoare din cauza infecțiilor anaerobe. Producția de spută variază în funcție de postură și este maximă în primele 2 ore după trezire.
- Dacă sputa este colectată într-un balon conic și lăsată să stea ceva timp, se separă în trei straturi („sputa în trei straturi”), un strat mucoid în partea de sus, un strat mucopurulent în mijloc și un strat purulent în partea de jos.
- Hemoptizia se datorează rupturii vaselor cu pereți subțiri de pe pereții bronhiilor dilatate. Este adesea recurentă și poate varia de la spută ușoară striată de sânge până la sângerare letală masivă.
- Durerea toracică, care poate fi pleuritică, este prezentă la 20-30% dintre pacienți.
- În cazul bronșiectaziei răspândite, pot apărea dispnee și respirație șuierătoare.
- În unele cazuri, pacientul este asimptomatic sau are tuse neproductivă („bronșiectazie sicca”). Apare frecvent după tuberculoza lobului superior.
- Simptomele sistemice includ febră, scădere în greutate, anemie, transpirații nocturne și slăbiciune.
- Situs inversus în 50% cazuri de diskinezie ciliară.
- Exacerbarea acută se caracterizează prin creșterea sputei cu tuse, dispnee crescută, febră, respirație șuierătoare crescută, oboseală și semne radiologice de infecție
- Pneumoniile recurente se caracterizează prin febră cu frisoane și frisoane, transpirații nocturne, creșterea cantității și purulența sputei, leucocitoză neutrofilă în sânge și semne radiografice de pneumonie.

Descoperiri fizice

- Examenul general poate evidenția anemie, bătăi ale degetelor (2-3% cazuri), febră, halitoză și sinuzită.
- Semnele respiratorii pot fi unilaterale, dar sunt de obicei bilaterale și bazale.
- Prezența unor cantități mari de secreție este responsabilă pentru „crepitațiile bilaterale, bazale, grosiere, piele ” caracteristice bronșiectaziei.
- Dacă cavitațiile bronșiectatice sunt uscate, este posibil să nu existe semne fizice anormale.

Investigații

- Tabloul sanguin arată anemie, VSH crescut și leucocitoză indicând supurație.
- În cazuri avansate și cronice, examenul de urină poate evidenția proteinurie din cauza amiloidozei renale.
- Studiile sputei ar trebui să includă colorația Gram, colorația Ziehl-Neelsen pentru bacili acido-rezistenți și cultura și sensibilitatea. Cultura crește de obicei flora nazofaringiană normală. Alte organisme cultivate frecvent sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Pseudomonas aeruginosa* în fibroza chistică. Dacă sputa nu poate fi produsă spontan, se poate face inducerea sputei folosind soluție salină hipertonică.
- Radiografia toracică este de obicei normală. Bronșiectazia chistică sau sacculară poate fi diagnosticată prin leziuni multiple cu aspect chistic de 1-2 cm, cu sau fără niveluri de lichide (aspect „fagure de miere” sau aspect „cuib de pasăre”). Mai rar, filmul pieptului prezintă dungi liniare (urme de tramvai), se termină pe bronhii îngroșate sau deformarea inelului cu sigiliu și grupuri de mici umbre curbilini numite ciorchini de struguri.
- Electrocardiograma este de obicei normală, dar dovezile de hipertrofie ventriculară dreaptă se dezvoltă cu cor pulmonale.
- Bronhoscopia nu stabilește diagnosticul. Este indicat în situații selectate precum identificarea sursei secrețiilor, identificarea locului de sângerare la pacienții cu hemoptizie și îndepărtarea secrețiilor terapeutic.
- Bronhografia este rareori indicată în prezent. Bronhoscopia pentru lavaj bronhoalveolar este rezervată pacienților care nu sunt în măsură să producă spută și la care se suspectează infecția bacteriană sau a căror scanare CT sugerează o infecție micobacteriană netuberculoasă, dar cultura sputei este negativă.
- Tomografia computerizată de înaltă rezoluție în care imaginile au doar 1 mm grosime, a înlocuit bronhografia pentru diagnosticul de bronșiectazie.
 - Criteriile specifice includ:
 - Diametrul intern al bronhiei este mai mare decât cel al vasului însoțitor sau
 - Bronhia nu reușește să se îngusteze la periferia toracelui
 - În plus, unele caracteristici ale CT pot sugera etiologia bronșiectaziei (de exemplu, bronșiectazia proximală sugerează ABPA).
- Testele funcției pulmonare pot arăta obstrucție, dar un model restrictiv evoluează cu boala avansată.
- Studiile ABG pot arăta alcaloză respiratorie sau hipoxemie.
- Măsurarea concentrațiilor de clorură din transpirație este utilă în fibroza chistică. Două niveluri de clorură de transpirație > 60 mmol/L sunt diagnostice pentru fibroza cistică.
- Studiul imunologic este important dacă se suspectează hipogamaglobulinemie primară.
- Evaluarea funcției ciliare se poate face în mai multe moduri:
 - Evaluarea timpului necesar pentru ca un mic pelet de zaharină plasat în camera anterioară a nasului să ajungă în faringe, unde pacientul îl poate gusta. În mod normal, durează mai puțin de 20 de minute. O prelungire a acestui timp la mai mult de 60 de minute este observată la pacienții cu disfuncție ciliară.
 - Măsurarea frecvenței bătăilor ciliare folosind biopsii prelevate din nas.
 - Studiul microscopic electronic al ultrastructurii ciliare.
 - Studiul spermatozoizilor.

Complicații

- | | | |
|----------------|-----------------|-----------------------|
| • Haemoptysis | • Septicaemia | • Aspergilloma |
| • Pneumonia | • Osteomyelitis | • Cor pulmonale |
| • Lung abscess | • Amyloidosis | • Respiratory failure |
| • Empyema | | • Hypoproteinaemia |

management

Obiectivele tratamentului

- Tratatamentul problemelor de bază.
- Proceduri de drenaj pentru îmbunătățirea epurării secrețiilor traheobronșice.
- Antibiotice pentru infecții.
- Inversarea obstrucției fluxului de aer.
- Chirurgie.

Proceduri de drenaj

- Nebulizare cu soluție salină hipertonică 7% în combinație cu kinetoterapie toracică.
- Drenajul postural constă în adoptarea unei poziții în care lobul de drenat este cel mai sus. Drenajul postural trebuie efectuat minim 5-10 minute de două ori pe zi.
- Percuția ușoară a peretelui toracic cu mâinile în cupă ajută la dislocarea sputei.
- Îndepărtarea bronhoscopică a secrețiilor inspiciate este rareori necesară.

Terapia cu antibiotice

Antibiotice pentru eradicarea bacteriilor

- Pseudomonas și MRSA ar trebui eradicate la prima identificare cu un curs de antibiotice
- se administrează ciprofloxacină orală 500 mg de două ori pe zi sau terapie combinată intravenoasă cu ceftazidimă și omoxacilină timp de două săptămâni, urmată de colistina nebulizată timp de 3 luni.
- Pentru eradicarea altor bacterii patogene la pacienții stabili, antibioticele se administrează timp de 5-10 zile

Antibiotice supresive

- Scopul este de a reduce sarcina bacteriană pentru pacienții la care eradicarea organismului nu are succes, astfel încât să se reducă frecvența exacerbărilor.
- Antibioticele inhalate sunt sigure și eficiente în reducerea încărcăturii bacteriene din spută. Tobramicina, gentamicin și colistina sunt antibiotice care sunt utilizate în mod obișnuit pentru nebulizare.

Antibiotice pentru exacerbarea acută

- Alegerea antibioticului ar trebui să se bazeze în primul rând pe rezultatele culturii și sensibilitatea.
- Când nu este identificat niciun agent patogen specific și pacientul nu este grav bolnav, trebuie utilizat un agent oral cum ar fi amoxicilină, ampicilină, tetraciclină, cotrimoxazol, una dintre fluorochinolone (dacă a fost exclusă tuberculoza) sau o combinație fixă de amoxicilină și acid clavulanic. Pacienților mai grav bolnavi cu pneumonită ar trebui să li se administreze antibiotice parenterale, inclusiv acoperire anti-pseudomonală.
- Durata terapiei este variabilă. Un curs de 7 până la 10 zile este de obicei suficient.

Inhibarea inflamației

- Corticosteroizi inhalatori
 - Au posibil beneficii la pacienții cu bronșiectazie.
- Macrolide
 - Au acțiune imunomodulatoare.
 - Sa demonstrat că azitromicina 500 mg de trei ori pe săptămână reduce exacerbările și producția de spută. Cu toate acestea, infecția cu NTM trebuie exclusă înainte de inițierea macrolidelor. De asemenea, există o preocupare pentru dezvoltarea bacteriilor rezistente. Azitromicina poate prelunge intervalul QT.

Inversarea obstrucției fluxului de aer

- Bronhodilatatoarele pentru a îmbunătăți obstrucția și pentru a ajuta la eliminarea secrețiilor sunt utilizate în special atunci când este prezent un element de obstrucție reversibilă a căilor respiratorii.
- Corticosteroizii inhalatori pot fi, de asemenea, de folos.

Reabilitare pulmonară

- Poate aduce beneficii pacienților cu dispnee de efort.

Tratament chirurgical

- Procedura implicată este rezecția zonelor pulmonare bronșiectatice. Indicațiile intervenției chirurgicale în bronșiectazie sunt următoarele:
 - Copii sau adulți tineri cu leziuni localizate, care nu răspund la tratamentul medical.
 - Hemoptizie recurentă.
 - Pneumonii localizate recurente.
- Transplantul pulmonar la pacienții cu boală extinsă și insuficiență respiratorie.

Alte Măsuri

- Fumatul de țigări ar trebui interzis.
- Un program de exerciții gradate, respirație profundă de rutină și menținerea unei bune nutriții formează părți esențiale ale managementului general.
- Expectoranții și agenții mucolitici au o valoare îndoielnică.
- Episoadele de sinuzită trebuie tratate prompt.
- ABPA complicată trebuie tratată cu prednisolon și itraconazol.
- Hipogamaglobulinemia primară trebuie tratată cu imunoglobuline umane.
- Cazurile complicate pot necesita oxigen nazal pe o bază cronică pentru a menține o oxigenare adecvată.
- ADNaza recombinantă aerosolizată a fost încercată cu oarecare succes în bronșiectaziile legate de fibroza chistică. Reduce vâscozitatea sputei prin descompunerea ADN-ului eliberat de neutrofile.

Prevenirea bronșiectaziei

- Tratamentul și profilaxia adecvate a tusei convulsive, a rujeolei și a tuberculozei primare.
- Recunoașterea precoce și îndepărtarea obstrucției bronșice.
- Consiliere genetică în fibroza chistică.

Î. Ce este pseudobronșiectazia?

- O bronșiectazie „adevărată” nu este reversibilă, în timp ce „pseudobronșiectazie” este reversibilă.
- Anomaliile bronhografice manifestate prin atelectazie și traheobronșită cu ulceratii ale mucoasei bronșice simulează bronșiectazii cilindrice. Dar reextinderea plămânului prăbușit în atelectazie și regenerarea mucoasei în traheobronșită au ca rezultat reversibilitatea aspectului bronhografic. Aceasta este cunoscută sub numele de pseudobronșiectazie .

Î. Ce este bronșiectazia post-obstructivă?

- Bronșiectazia post-obstructivă este bronșiectazia care se dezvoltă distal de o obstrucție bronșică.
- Obstrucția unei bronhii are ca rezultat colapsul plămânului și acumularea de secreții la distanță de obstrucție. Infecția bacteriană secundară apare și aceasta are ca rezultat deteriorarea permanentă a bronhiilor distale, ducând la bronșiectazie.
- Deoarece obstrucția bronșică este de obicei limitată la o singură parte a sistemului bronșic, bronșiectazia post-obstructivă este de varietate localizată.
- Bronșiectazia post-obstructivă rezultă din obstrucții cauzate de tumori endobronșice și corpi străini, ganglioni limfatici hilari măriți sau mase tumorale și bronhostenoza rezultată din tuberculoza endobronșică.

Î. Ce este bronșiectazia sicca (bronșiectazie uscată)?

- Aceasta este o afecțiune în care bronșiectazia se prezintă cu episoade repetate de hemoptizie fără producție de spută.
- Acest lucru apare de obicei în bronșiectazia lobului superior al soiului post-tuberculos.

Î. Ce este atelectazia? Discutați-l pe scurt.

- Termenul „atelectazie” descrie expansiunea incompletă sau colapsul complet al unei părți a parenchimului pulmonar. Această parte a plămânului nu contribuie la ventilație și perfuzie.

Clasificare

- Atelectazie obstructivă (cunoscută și ca atelectazie absorbtivă):
 - Cel mai comun tip.
 - Rezultă din absorbția gazului din alveole atunci când comunicarea dintre alveole și căile respiratorii principale este obstructivă.

- Obstrucția intrabronșică poate fi exogenă (ca în aspirația de corp străin sau aspirația recurentă a conținutului gastric sau oral din cauza unei tulburări de deglutiție) sau endogenă (ca și în cazul tumorilor, obturarea mucusului sau traheo- sau bronhomalaciei).
- Atelectazie non-obstructivă:
 - Atelectazie de compresie:
 - Cauzat de compresia plămânului.
Rezultatele oricărei leziuni ocupatoare de spațiu a toracelui (de exemplu, tumori, chisturi, ganglioni limfatici măriți, cardio-megalie), defecte ale peretelui toracic (de exemplu scolioză), boli neuromusculare și comprimarea bula emfizematoasă pe plămânul adiacent.
 - Relaxare sau atelectazie pasivă:
 - Contactul dintre pleurile parietale și viscerale se pierde, rezultând pierderea pasivă a volumului pulmonar. Exemplele includ revărsat pleural și pneumotorax.
 - În general, atelectazia se datorează efectelor combinate de compresie și relaxare.
 - Atelectasisă fibrotică sau de cicatrizare:
 - Reducerea volumului ca urmare a cicatricii parenchimotoase
- Atelectazie datorată deficienței sau disfuncției surfactantului (atelectazie adezivă):
 - Determină creșterea tensiunii superficiale alveolare, precum și eșecul menținerii permeabilității mici a căilor respiratorii.
 - Rezultatele SDRA (în special la nou-născuții prematuri și aspirația de meconiu) și pneumonie la vârstnici.

Caracteristici clinice

- Depinde de cauza de bază, de gradul de pierdere de volum în plămân și de cât de repede se dezvoltă pierderea de volum.
- O atelectazie lentă a lobului poate să nu producă simptome.
- O zonă mare atelectactică a plămânilor poate produce caracteristici precum tahipnee, tahicardie și cianoză.
- Atelectazia cronică de orice etiologie poate deveni un nidus de infecție purulentă cronică cu afectarea peretelui bronșic care duce la bronșiectazie.
- Examinarea poate arăta o mișcare redusă a toracelui în timpul respirației pe partea afectată, deviația traheei și a bății apexului către partea afectată, slăbiciune în zona afectată și zgomote respiratorii diminuate sau absente.

Investigatii

- Radiografie toracică și CT toracic
 - Opacificarea lobului/segmentului colaps.
 - Deplasarea fisurii.
 - Pierderea ipsilaterală a volumului cu deplasarea mediastinului și a traheei și ridicarea diafragmei și înghesuirea coastelor.
 - Hiperinflația compensatorie (vizibilă ca hipertransparente) a lobilor rămași
- Gazele din sângele arterial pot prezenta hipoxemie. Hipocapnia poate apărea din cauza tahipneei.
- Bronhoscopie pentru a căuta orice obstrucție. De asemenea, ajută la îndepărtarea mucoasei.

Q. Discutați bronșiectazia lobului mijlociu (sindromul lobului mijlociu sau sindromul Brock).

- *Aceasta* este în general o consecință a tuberculozei pulmonare primare.
- În mod clasic, termenul de sindrom al lobului mijlociu se aplică atelectaziei recurente sau cronice ale lobului mijlociu drept fără nicio leziune endobronșică. Cu toate acestea, în prezent, atelectazia datorată leziunii endobronșice este inclusă și în acest termen.

- Cea mai frecventă cauză este obstrucția bronhiei lobului mijlociu produsă de ganglionii limfatici tuberculoși. Acesta este un tip de bronșiectazie post-obstructivă.
- Datorită episoadelor repetate de atelectazie, se dezvoltă bronșiectazie și fibroză a lobului mijlociu drept.

Q. Enumerați caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul sindroamelor de disfuncție ciliară (sindroame de dischinezie ciliară).

Q. Descrieți dischinezia ciliară primară (PCD).

Î. Ce sunt sindromul Kartagener și sindromul Young?

- Sindroamele de disfuncție ciliară sau dischinezia ciliară primară sunt un grup de afecțiuni determinate genetic, caracterizate prin disfuncția cililor epitelului tractului respirator, spermatozoizilor și a altor celule, care provoacă afectarea

clearance-ului mucociliar, asimetria corpului stâng-dreapta și motilitatea spermatozoizilor afectate. Majoritatea sunt tulburări autosomale recesive. Defecte ciliare dobândite pot apărea din cauza infecției și inflamației.

- Sindromul Kartagener este unul dintre sindroamele de disfuncție ciliară. Se caracterizează prin sinuzită recurentă, ectazie bronșică, dextrocardie sau situs inversus și infertilitate.
- Sindromul Young se caracterizează prin infecții sinopulmonare recurente și azoospermie obstructivă.

Caracteristicile clinice ale diskineziei ciliare primare

Organ	Manifestări clinice
• plămâni	Detresă respiratorie la nou-născuți Infecții recurente Bronșiectazie
• Sinusul	Sinuzita cronică
• Ureche	Otită medie Pierdere a auzului Colesteatom
• Tractul genito-urinar	Infertilitate masculină
• Lateralitatea organului	Situs inversus totalis Polisplenie sau asplenie Boală cardiacă congenitală complexă Anomalii vasculare
• Sistemul nervos central	Hidrocefalie (rar)

Diagnostic

- Teste de screening:
 - Oxid nitric nazal expirat scăzut.
 - Testul zaharinei — O microtabletă de zaharină este plasată pe corobinatul inferior și se înregistrează timpul necesar subiectului pentru a-l gusta. Un test anormal este orice perioadă de timp mai mare de 60 de minute.
- Analiza microscopică electronică a cililor respiratori în probe de mucoasă nazală sau respiratorie dezvăluie defecte ale brațelor dineinei externe sau interne ale cililor în aproape 70% din cazuri.
- Studii genetice care arată mutații în genele PCD.

Tratament

- Fără tratament specific.
- Tratamentul general al bronșiectaziei.
- Antitusivele trebuie evitate deoarece tusea este singurul mecanism intact de eliminare a mucocililor la acești pacienți.

Q. Definiți abcesul pulmonar. Discutați despre etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul abcesului pulmonar.

Definiție

- Abcesul pulmonar este definit ca zona necrotică a parenchimului pulmonar care conține material purulent.

Etiologie

- Aspirația conținutului nazofaringian sau orofaringian (abcesul de aspirație) este cea mai frecventă cauză.
 - Deprimarea reflexului tusei favorizează aspirația. Aceasta se întâmplă în timpul somnului, anesteziei, intoxicației cu alcool, epilepsiei și comei.
 - Aspirația apare și în acalazia cardiei, carcinomul esofagului, hernia hiatală, boala de reflux gastroesofagian și alimentarea cu tuburi de volum mare.
 - Sursele preexistente de infecție pentru aspirație includ sinuzita, sepsisul dentar, gingivita, infecția parodontală etc.

- Organismele dominante în abcesul de aspirație includ organisme anaerobe (de exemplu, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* etc.), streptococi și *H. influenzae*.
- Din cauza cursului relativ mai vertical al bronhiei principale drepte, abcesele de aspirație sunt mai frecvente în plămânul drept.
- Cavitățile abcesului de aspirație sunt localizate în acele segmente bronhopulmonare care sunt cele mai dependente în momentul aspirației. Aspirația în decubit dorsal are ca rezultat abcesul în segmentul posterior al lobilor superiori sau segmentele superioare ale lobilor inferiori. Aspirația în poziție verticală are ca rezultat abcesul în segmentele bazilare.
- Tuberculoza pulmonară este o cauză importantă a abcesului pulmonar.
- Pneumoniile necrozante, în special datorate *K. pneumoniae*, *Staph. aureus* și streptococi.
- Obstrucția bronșică prin corp străin, tumoră sau bronhostenoză poate duce la formarea abcesului distal.
- Răspândirea hematogenă a organismelor la plămâni rezultă din bacterii, endocardite drepte și -bofebite trom septice. Acest lucru duce adesea la multiple abcese pulmonare.
- Infecția secundară a malignității cavitare.
- Infecția secundară a infarctului pulmonar.
- Ruptura abcesului hepatic amibian în plămân.
- Cauzele rare includ infecțiile fungice pulmonare, chisturile infectate (inclusiv chistul hidatic) și vasculita.

Caracteristici clinice

Istorie

- Abcesul pulmonar poate avea două moduri de prezentare: acut (<1 lună de simptome) și cronic (>1 lună de simptome).
- În prezentarea acută, boala debutează acut cu febră înaltă, frisoane și frisoane, dureri toracice pleuritice și tuse uscată. După câteva zile, când cavitatea abcesului se rupe într-o bronhie permeabilă, pacientul începe brusc să aștepte cantități mari de spută. Sputa este mare ca volum, purulentă, urât mirositoare și adesea cu tentă de sânge. Expectorația variază în funcție de postură.
- Abcesul pulmonar datorat aspirației este adesea cronic în prezentare cu debut insidios de febră de grad scăzut, stare de rău, scădere în greutate, anorexie și un disconfort toracic profund. Sputa are în multe cazuri miros putred.

Descoperiri fizice

- Examenul general evidențiază anemie, febră, băți cu degetele, halitoză și sepsis oronazal.
- Examenul sistemului respirator poate fi normal în stadiile incipiente. Mai târziu, apar semne clare de consolidare, cum ar fi tocitura la percuție, fremitus și rezonanță vocală crescută, respirație bronșică, crepitații și frecare pleurală. Odată ce cavitatea abcesului se deschide într-o bronhie, apar semne de cavitație, cum ar fi respirația bronșică cavernoasă sau amforică și crepitații grosiere post-tusive.

Investigatii

- Anemie, leucocitoză și VSH crescut.
- Studiile sputei ar trebui să includă colorația Gram, colorația Ziehl-Neelsen pentru bacili acido-

resistente, culturi aerobe și anaerobe și examinarea sensibilității și citologice a acestora pentru celulele maligne.

- Radiografia toracică arată adesea radiotransparente într-o zonă opacă de consolidare. Peretele sau marginea cavității înconjoară complet zona de lumină și poate fi văzut un nivel de aer-fluid.
- Bronhoscopia este indicată pentru excluderea malignității, obținerea de specimene pentru studii și pentru îndepărtarea secrețiilor.
- Scanarea CT a toracelui poate detecta cu certitudine abcesul pulmonar.

Complicații

- | | |
|---|--------------------------------------|
| • Hemoptizie | • Amiloidoză |
| • Revărsat pleural, empiem | • Aspergilom |
| • Pneumotorax, piopneumotorax și fistulă bronhopleurală | • Fibroză reziduală și bronșiectazie |
| • Abces cerebral metastatic | |
-

Tratament

- Drenaj postural și kinetoterapie toracică.
- Terapia cu antibiotice ar trebui să se bazeze pe rapoarte de sensibilitate. Cu toate acestea, pot fi date anumite linii directoare generale:
 - Terapia cu antibiotice a abcesului de aspirație este similară cu cea a pneumoniei de aspirație.
 - Majoritatea pacienților cu abces pulmonar vor răspunde la tratamentul oral cu ampicilină 500 mg de patru ori pe zi sau cotrimoxazol 960 mg de două ori pe zi sau clindamicină 300 mg de trei ori pe zi.
 - În infecțiile bacteriene anaerobe (de exemplu, cele cu spută urât mirositoare), trebuie adăugat metronidazol oral 400 mg la 8 ore. Nu ar trebui să fie niciodată utilizat ca un singur agent.
 - Pacienții grav bolnavi vor necesita terapie antibiotică parenterală sub formă de penicilină sau clindamicină (600 mg de trei ori pe zi) plus metronidazol.
 - Durata terapiei cu antibiotice este variabilă. Unii pacienți pot necesita tratament prelungit timp de 4-6 săptămâni.
- În abcesul mare, aspirația percutanată și plasarea cateterelor tip coadă joacă un rol important.
- Chirurgia de rezecție este indicată numai în situații selectate:
 - Hemoptizie masivă
 - Malignitate localizată
 - Bronșiectazii simptomatice asociate
 - Cavitatarea abcesului persistent.

Î. Discutați pe scurt despre hemoragia alveolară difuză (DAH).

- DAH prezintă caracteristici de tuse acută sau subacută, hemoptizie, infiltrate pulmonare radiografice difuze, anemie și detresă respiratorie hipoxemică.
- Ar trebui să fie diferențiat de hemoragia pulmonară localizată (de exemplu, din cauza bronșitei cronice, bronșiectaziei, tumorii sau infecției localizate)

Cauzele DAH

- Pot fi împărțite în trei grupe: cele asociate cu inflamația capilarelor mici pulmonare (capilarita), cele asociate cu afectare alveolară și cele fără capilarită sau afectare alveolară.

Cu capilarită pulmonară	Fără capilarită pulmonară și leziuni alveolare	Leziuni alveolare difuze
<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatoza Wegener • Poliangeita microscopică • Sindromul Churg-Strauss • Lupus sistemic eritromatos* • Sindromul antifosfolipidic • Crioglobulinemie mixtă • Sindromul Behcet • Purpura Henoch-Schonlein • Respingerea acută a • Sindromul Goodpasture* • Artrita reumatoidă 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemosideroza pulmonară idiopatică • Sindromul Goodpasture* • Lupus eritromatos sistemic* • Mitra! stenoză • Coagulopatie • Hemangiomatoza • Infecții (de exemplu, gripă, malarie, dengue, leptospira) 	<ul style="list-style-type: none"> • Orice infecție care provoacă SDRA • Polimiozită • Limfangioleiomatoza • Scleroza tuberculoasă • Medicamente (de exemplu cocaina, nitrofurantoina, peniclamina etc.) • Infarct pulmonar • Orice cauză a SDRA

*Poate provoca DAH din cauza capilaritei și, de asemenea, fără ea.

Caracteristici clinice

- Hemoptizia se poate dezvolta brusc sau pe o perioadă de câteva zile până la săptămâni. Poate fi absent în aproape 30% din cazuri.
- Unii pacienți prezintă detresă respiratorie acută severă care necesită ventilație mecanică.
- Anemie inexplicabilă.
- Lavajul bronhoalveolar dezvăluie mai multe macrofage încărcate cu hemosiderină.
- Caracteristicile clinice ale bolilor asociate pot fi prezente.

Diagnostic

- Hipoxemie datorată afectării transferului de oxigen.
- Capacitate crescută de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon (DL_{CO}).
- Radiografia toracică evidențiază opacități alveolare difuze. Episoadele recurente de hemoragie pot produce opacități interstițiale reticulare din cauza fibrozei pulmonare.
- CT torace prezintă opacități bilaterale din sticlă șlefuită sau consolidare.
- Diverse analize de sânge pentru stabilirea etiologiei (de exemplu, anticorpi citoplasmatici antineutrofili, anticorpi antinucleari, anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, anticorpi antifosfolipidici etc.). Urina poate prezenta anomalii în care boala afectează și rinichii (de exemplu, sindromul Goodpasture, vasculitide).
- În cazuri selectate, biopsie pulmonară pentru histopatologie.

Tratament

- Stabiliți diagnosticul de bază și tratați-l.
- Asigurați suport respirator.
- Preveniți progresia leziunilor microcirculației, de obicei cu corticosteroizi și agenți imunosupresori.

Q. Clasificați tumorile bronșice primare.

Tumori bronșice primare

Tumori benigne (5%)	Tumori maligne (95%)
<ul style="list-style-type: none"> • Hamartom pulmonar • Adenom bronșic <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoid bronșic • Cilindrom • Altele (condrom, lipom) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinom non-microcelular (75%) <ul style="list-style-type: none"> • Carcinom scuamos sau epidermoid • Carcinom cu celule mari • Adenocarcinom • Carcinom cu celule bronhioloalveolare • Carcinom cu celule mici (carcinom cu celule de ovăz) (25%) • Alții <ul style="list-style-type: none"> • Carcinom mucoepidermoid • Carcinom adenoid chistic

Notă: Chiar dacă carcinoizii sunt clasificați ca tumori benigne, unele carcinoide atipice se comportă ca tumori maligne de grad scăzut.

Q. Discutați etiopatogeneza, caracteristicile histopatologice, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul carcinomului bronșic (carcinom bronhogen).

Î. Care sunt sindroamele paraneoplazice asociate cu carcinomul bronhogen?

- Carcinomul bronșic este cea mai frecventă tumoră malignă primară a plămânului care provine din epiteliul bronșic sau din glandele mucoase.

Incidență

- Mai frecvent la bărbați decât la femei.
- Cel mai frecvent la grupa de vârstă 50-75 de ani.
- Mai mult în mediul urban decât în mediul rural.
- Mai mult la fumători decât la nefumători.

Etiologie

- Fumatul de țigari:
 - Cea mai importantă cauză. Riscul este direct proporțional cu cantitatea de fumat și conținutul de gudron al țigărilor.
 - Anii-pachet de țigări se calculează prin înmulțirea numărului de pachete de țigări (fiecare conținând 20 de țigări) fumate pe zi cu numărul de ani în care persoana a fumat.

- Fumatorii sunt de 40-70 de ori mai predispuși decât nefumatorii. Fumatul Bidi poate fi mai periculos decât fumatul de țigară în predispoziție la cancer pulmonar. Fumatul de trabucuri și fumatul de pipă sunt aproape la fel de probabil să provoace cancer pulmonar ca fumatul de țigară.
- Cu o cantitate comparabilă de fumat, femeile au șanse mai mari de a dezvolta cancer pulmonar decât bărbații.
- Șansa de a dezvolta cancer pulmonar scade odată cu renunțarea la fumat, dar este posibil să nu ajungă niciodată la nivelul nefumătorului.
- Expunerea la fumatul pasiv (fumatul pasiv) este, de asemenea, un factor de risc.
- Adenocarcinomul nu are legătură cu fumatul în multe cazuri. La nefumătorii cu adenocarcinom, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției altor situsuri primare.
- Poluarea atmosferică în zonele urbane.
- Persoane care lucrează în industria azbestului.
- Expunerea profesională (extracția de arsen, crom, uraniu și nichel și expunere la clorură de vinil).
- Expunerea la radiații (expunerea la radon, radioterapie toracică). Radonul este un produs gazos de descompunere radioactivă a uraniului.
- Arderea cărbunelui de uz casnic.
- Bolile pulmonare nemaligne preexistente, cum ar fi BPOC, fibroza pulmonară idiopatică și tuberculoza sunt, de asemenea, asociate cu risc crescut de cancer pulmonar.
- Predispoziție familială.

Mutații genetice

- Mutație în domeniul tirozin kinazei receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR).
- Mutații ale limfom kinazei anaplastice (ALK) care au ca rezultat fuziunea acestora cu proteina-4 asociată microtubulilor echinodermului.

Patologie

- Pentru a facilita tratamentul și deciziile de prognostic, cancerul pulmonar este clasificat ca carcinom pulmonar cu celule mici (SCLC) sau carcinom pulmonar fără celule mici (NSCLC). Pe baza examinării microscopice, pot fi recunoscute patru tipuri majore, primele trei din categoria carcinoamelor non-microcelulare (vezi clasificarea dată mai devreme).
 1. Carcinom scuamos (epidermoid).
 2. Adenocarcinom (inclusiv carcinom bronhioloalveolar).
 3. Carcinom cu celule mari. Un subtip este carcinomul neuroendocrin cu celule mari care se comportă ca SCLC.
 4. Carcinom cu celule mici (celule de ovăz).

Notă: O nouă clasificare dată în 2011, a clasificat adenocarcinomul pulmonar în cinci tipuri și a eliminat termenul de carcinom bronhioloalveolar.

- Carcinoamele cu celule scuamoase și cu celule mici sunt, în general, tumori plasate central, în timp ce carcinoamele cu celule mari și adenocarcinomul sunt plasate periferic.
- Tumorile neuroendocrine ale plămânului provin din celulele Kulchitsky ale mucoasei bronșice și cuprind carcinom tipic, carcinoid atipic, cancer pulmonar cu celule mici și carcinom neuroendocrin cu celule mari.
- Deciziile de tratament se bazează pe dacă din punct de vedere histologic tumora este SCLC sau una dintre soiurile NSCLC.

Caracteristici clinice

- Carcinomul cu celule bronhioloalveolare se poate prezenta cu spută abundentă și mucoasă (bronhoree).
- Manifestările clinice ale carcinomului bronșic pot fi luate în considerare la următoarele rubrici:

Manifestări datorate unei creșteri centrale sau endobronșice

- Tuse cu hemoptizie.
- Wheeze și stridor.
- Dispnee.
- Pneumonită care se manifestă sub formă de febră și tuse productivă.

Manifestări datorate unei creșteri periferice

- Durere toracică de la afectarea pleurală sau a peretelui toracic.

- Tuse și dispnee.
- Simptomele abcesului pulmonar din cavitația tumorală.

Manifestări ale răspândirii regionale în torace

- Răspândirea regională a tumorii în torace poate avea loc prin extensie directă sau prin metastazare la ganglionii limfatici regionali. Efectele clinice ale unei astfel de răspândiri sunt următoarele:
 - Răspândire hematogenă, limfatică sau directă la pleură, rezultând revărsat pleural malign.
 - Obstrucția venei cave superioare (SVC) care duce la sindromul SVC.
 - Obstrucție traheală care duce la stridor și dispnee.
 - Obstrucția esofagiană care duce la disfagie.
 - Afectarea recurentă a nervului laringian cu răgușeală a vocii și tuse „bovină”.
 - Implicarea nervului frenic rezultând dispnee și paralizie diafragmatică.
 - Implicarea lanțului simpatic care duce la sindromul Homer.
 - Sindromul Pancoast din tumora sulcusului superior (consultați mai târziu).
 - Extindere directă la peretele toracic, rezultând dureri de coaste, fracturi patologice și nevralgie intercostală.
 - Răspândire limfangitică (limfangită carcinomatoză) care duce la dispnee și hipoxemie.
 - Afectare pericardică și cardiacă cu tamponada rezultată, aritmii sau insuficiență cardiacă.

Manifestări ale metastazei extratoracice

- Metastaze cerebrale cu dureri de cap, vărsături, deficite neurologice, convulsii și confuzie.
- Metastaze osoase cu durere, fracturi patologice sau fosfataze alcaline crescute.
- Afectarea măduvei osoase cu citopenii sau leucoeritroblastoză.
- Metastaze hepatice care au ca rezultat disfuncții biochimice hepatice, anorexie, obstrucție biliară și durere.
- Metastaze ganglionare în regiunea supraclaviculară (ganglion scalen).
- Metastaze epidurale și osoase care duc la sindroame de compresie a măduvei spinării.

Sindroame paraneoplazice

- Sindroamele paraneoplazice nu se datorează prezenței locale a celulelor canceroase, ci de obicei din cauza factorilor umorali (hormoni sau citokine) secretați de celulele tumorale sau de un răspuns imun împotriva tumorii. Acestea pot fi primele manifestări ale cancerului pulmonar. Acestea sunt adesea ameliorate prin tratamentul cu succes al tumorii primare. Uneori, aceste sindroame pot fi prezente înainte ca o tumoră să fie diagnosticată.
- Acestea sunt frecvente cu carcinomul cu celule mici.

<ul style="list-style-type: none"> • Sistemică • Endocrin 	Anorexie, cașexie, scădere în greutate, febră
<ul style="list-style-type: none"> • Scheletice 	Sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic care are ca rezultat hiponatremia (carcinom cu celule mici), secreție ectopică de ACTH care are ca rezultat hipokaliemie mai degrabă decât sindromul Cushing complet (carcinom cu celule mici), producție ectopică de hormon paratiroidian sau peptidă înrudită cu hormonul paratiroidian (de obicei hipopotasemie cu celule sau carcinom hipofosfemic) adenocarci noma)
<ul style="list-style-type: none"> • Neuro-miopat 	sindromul Eaton-Lambert, encefalita limbică și orbirea retiniene (carcinom cu celule mici); neuropatie periferică, degenerescență cerebeloasă subacută, degenerescență corticală și polimiozită (toate tipurile de cancer pulmonar)
<ul style="list-style-type: none"> • hematologic 	Tromboflebită venoasă migratorie (sindromul Trousseau), endocardită marantică, coagulare intravasculară diseminată (CID), anemie, granulocitoză, leucoeritroblastoză, eozinofilie, trombocitoză
<ul style="list-style-type: none"> • Cutanat 	Dermatomiozită, acanthosis nigricans
<ul style="list-style-type: none"> • Renal 	Sindrom nefrotic, glomerulonefrită

Sindromul Lambert-Eaton

- O tulburare mediată imun a joncțiunii neuromusculare.
- Asociat cu anticorpi pre-sinaptici de calciu dependent de voltaj (VGCC).

- Majoritatea cazurilor (50-60%) asociate cu cancer pulmonar cu celule mici.
- Triada clinică constă de obicei din slăbiciune musculară proximală (începând de la membrul inferior și extinzându-se până la membrul superior și mai târziu implicarea mușchilor bulbari și oculari), caracteristici autonome (uscăciunea gurii, disfuncție erectilă, constipație, hipotensiune ortostatică) și areflexie. Un fenomen caracteristic prezent în 40% din cazuri este facilitarea post-exercițiu, revenirea pe termen scurt a reflexelor tendinoase și a forței musculare la normal după contracția musculară.
- Tratatamentul include utilizarea 3,4-diaminopiridinei, care crește durata potențialului de acțiune presinaptică prin blocarea efluxului de potasiu, prelungirea activării VGCC și creșterea pătrunderii calciului în terminalele nervoase.

Investigații

- Radiografia simplă a toracelui poate evidenția una sau mai multe dintre următoarele:
 - Opacitatea pulmonară periferică cu sau fără cavitație (carcinomul cu celule scuamoase poate cavita).
 - Mărirea unilaterală la nivelul hilului rezultată dintr-o tumoră centrală sau mărire a glandului hilar sau o tumoră periferică în segmentul apical al lobului inferior.
 - Carcinomul bronhioalveolar se poate prezenta ca o singură masă; ca leziune difuză, multinodulară; sau ca infiltrat pufos.
 - Revărsat pleural.
 - Colapsul întregului plămân, lob sau segment.
 - Lărgirea mediastinală datorită invaziei mediastinale.
 - Ridicarea hemidiafragmului din cauza colapsului pulmonar sau paraliziei nervului frenic.
 - Distrugerea coastelor din extinderea directă a tumorii sau a metastazelor transmise prin sânge.
- Tomografia computerizată a toracelui și abdomenului este o investigație importantă pentru diagnosticul și stadializarea carcinomului. Este util în mai multe moduri:
 - Evaluarea dimensiunii tumorii.
 - Evaluarea afectării ganglionilor mediastinali sau hilari (cu toate acestea, afectarea ganglionilor, dacă este observată pe CT, ar trebui confirmată prin histopatologie dacă descoperirea va influența deciziile terapeutice).
 - Pentru a detecta extensia pleurală.
 - Pentru a detecta boli abdominale oculte (de exemplu ficatul și suprarenale).
 - Pentru biopsia ghidată de CT a leziunilor suspectate.
 - Pentru a evalua răspunsul la tratament.
- Examenul citologic al următoarelor probe poate fi pozitiv pentru celule maligne:
 - Spută
 - Periaj bronșic
 - Spălări bronșice
 - Biopsie percutanată prin aspirație cu ac dintr-o tumoră periferică.
 - Aspirația cu ac fin a ganglionilor, pielii sau ficatului la pacienții cu metastaze.
- Bronhoscopia:
 - Bronhoscopia permite vizualizarea și biopsia unei tumori intrabronșice.
 - Colectarea spălărilor bronșice din segmentele suspecte.
- Alte investigații utile în diagnosticul și stadializarea bolii la pacienții corespunzători sunt:
 - Biopsia nodului scalen
 - Mediastinoscopia
 - Aspirație pleurală și biopsie
 - Rândunica de bariu.
- Aspirația endoscopică cu ac fin, ghidată cu ultrasunete, a masei sau ganglionilor limfatici.
- Aspirația cu ac transbronșică ghidată cu ultrasunete endobronșică (EBUS-TBNA) utilă în diagnosticarea leziunilor mediastinale, paratraheale și peribronșice, precum și în stadializarea ganglionilor limfatici pentru cancerul pulmonar.
- Examinarea ecografică a ficatului și a glandelor suprarenale.
- Scanare osoasă dacă se suspectează metastaza.
- Biopsii de trepan de măduvă osoasă dacă se suspectează metastaze.
- CT cerebral dacă se suspectează metastaze.
- Scanarea PET este adesea folosită pentru a detecta atât boala intratoracică, cât și cea metastatică. Deși CT poate fi utilizat pentru structurile mediastinale, stadializarea este îmbunătățită de PET. Scanerile CT/PET integrate sunt mai bune decât doar CT sau PET.
- Testarea moleculară pentru mutațiile EGFR și fuziunile ALK pentru a ghida tratamentul.

Înscenare

- Implica extinderea tumorii (stadializare anatomică) și evaluarea capacității pacientului de a rezista la diferite tratamente (stadializare fiziologică).
- Carcinomul non-microcelular este clasificat în stadiile I până la IV, în funcție de dimensiunea și localizarea tumorii primare, de afectarea ganglionilor limfatici și de metastaze la distanță (TNM International Staging System).
- Carcinomul cu celule mici este clasificat în boală în stadiu limitat și în stadiu extins, în funcție de faptul dacă tumora cunoscută poate fi cuprinsă într-un port tolerabil pentru terapie cu radiații.

Stadializarea carcinomului cu celule non-mici (clasificare TNM)

TNM	Descriere
• Tx	Tumora principală nu poate fi evaluată sau celulele canceroase observate pe citologia sputei sau spălarea bronșică, dar nu poate fi găsită nicio tumoare
• T1	Tumora ≤ 3 cm în diametru; înconjurat de plamani sau pleura; nu invadează bronhia principală
• T1a	Tumora de 2 cm sau mai puțin în dimensiunea cea mai mare
• T1b	Tumora > 2 cm dar ≤ 3 cm
• T2	Tumora > 3 cm în diametru; poate invadea pleura; se poate extinde în bronhia principală, dar rămâne la 2 cm sau mai distal de carină
• T2a	Tumora > 3 cm dar ≤ 5 cm
• T2b	Tumora > 5 cm dar ≤ 7 cm
• T3	Tumora > 7 cm, invazia peretelui toracic, diafragmei, pleurei sau pericardului; bronhia principală < 2 cm distal fata de carina; atelectazie a întregului plămân
• T4	Invazia mediastinului, inimii, vaselor mari, traheei, esofagului, corpului vertebral sau carinei; noduli tumorali separați; revărsat pleural malign
• NU	Fără metastaze ganglionare
• N1	Implicarea ganglionilor ipsilaterali peribronșici sau hilari și a ganglionilor intrapulmonari
• N2	Implicarea ganglionilor mediastinali sau subcarinali ipsilaterali
• N3	Implicarea ganglionilor contralaterali sau a oricăror ganglioni supraclaviculari
• MO	Fără metastaze la distanță
• M1	Metastaze la distanță

Pe baza clasificării TNM, carcinomul non-microcelular poate fi împărțit în mai multe etape:

- Ocult TxNOMO

• IA	T1aNOMO sau T1bNOMO
• IB	T2aNOMO
• IIA	T1aN1MO sau T1 bN1MO sau T2aN1 MO sau T2bNOMO
• IIB	T2bN1MO sau T3NOMO
• IIIA	T1N2MO sau T2N2MO sau T3N1MO sau T3N2MO sau T4NOMO sau T4N1 MO
• IIIB	T1-4N3MO sau T4N2MO
• IV	T1-4N0-3M1

Stadializarea carcinomului cu celule mici

Etapă	Descriere
•	Stadiul limitat Boala limitată la un hemitorace și ganglioni limfatici regionali (inclusiv mediastinali, controlaterali hilară și supraclaviculară ipsilaterală și contralaterală)
•	Stadiul extins Boală cu metastaze dincolo de hemitorace ipsilateral (inclusiv revărsat pericardic sau pleural malign)

Evaluare funcțională

- Evaluarea performanței (statutul de performanță Karnofsky; Starul de performanță al grupului de oncologie cooperativă de Est) și starea pulmonară înainte de a discuta opțiunile de tratament.
- Testele funcției pulmonare, în special FEV₁ și capacitatea de difuzie, ajută la prezicerea morbidității și mortalității la pacienții supuși rezecției pulmonare.

Tratament

Carcinom non-celule mici

- Rezecția chirurgicală a tumorii este posibilă, dar numai în câteva cazuri selectate (stadiile IA, IB, IIA, 11B și IIIA selectate).
- Chimioterapia postoperatorie (terapie adjuvantă) este adesea administrată la majoritatea pacienților în stadiul IIA și IIB.
- Chimioterapia preoperatorie (chimioterapia neoadjuvantă) îmbunătățește supraviețuirea la pacienții în stadiul IDA. Medicamentele utilizate în mod obișnuit sunt carboplatina, paclitaxel + bevacizumab (un medicament antiangiogeneză).
- Tratamentul carcinomului non-microcelular nerezecabil (stadiul IIIB și IV) implică radioterapie și chimioterapie. Medicamentele de primă linie includ fie cisplatină, fie carboplatină și unul dintre taxani (paclitaxel sau docetaxel) sau gemcitabină sau un alcaloid vinca.
- Terapiile țintite, în special inhibitorii receptorului factorului de creștere epitelial tirozin kinazei pot crește supraviețuirea. Acestea includ gefitinib, erlotinib și cetuximab. Alții includ agenți antiangiogeneză, cum ar fi bevacizumab și inhibitori de tirozin kinaza ALK, cum ar fi crizotinib.
- Radioterapia este mult mai puțin eficientă decât terapia chirurgicală. Pacienții cu boală în stadiul III, precum și în stadiile I și II, care utilizează intervenția chirurgicală sau nu sunt candidați pentru rezecția pulmonară, trebuie luați în considerare pentru radioterapie cu intenție curativă. Radioterapia paliativă este indicată în următoarele situații:
 - obstrucție SVC.
 - Hemoptizie recurentă.
 - Metastaze scheletice dureroase.
 - Obstrucția traheală și bronșică principală [terapia cu laser neodinamică-YAG (itriu-aluminiu-granat) administrată printr-un bronhoscop flexibil poate oferi, de asemenea, paliative la astfel de pacienți].
 - Durere cauzată de invadarea peretelui toracic.
 - Tumora lui Pancoast este de obicei tratată cu radioterapie și intervenție chirurgicală combinată.

Carcinom cu celule mici

Planul general de tratament

- Etapă limitată cu stare bună de performanță a pacientului — Chimioterapia combinată cu radioterapie.
- Etapă limitată cu stare de performanță slabă - chimioterapie modificată și/sau radioterapie paliativă.
- Etapă extensivă cu stare bună de performanță — Chimioterapia combinată + radioterapie locală.
- Etapă extinsă cu stare de performanță slabă - chimioterapie modificată și/sau radioterapie paliativă.
- Dacă pacientul răspunde, se administrează radioterapie profilactică la creier. Doze mari de radioterapie pentru tot creierul se administrează și pacienților cu metastaze cerebrale documentate care produc simptome semnificative. Radioterapia profilactică a creierului este, de asemenea, luată în considerare pentru reducerea metastazelor SNC la pacienții cu răspuns inițial parțial sau complet.

Regimuri chimioterapeutice

- Medicamentele utilizate în mod obișnuit includ cisplatină, carboplatină, etoposidă, ciclofosfamidă, ifosfamidă, doxorubicină, vincristină și, mai recent, topotecan, irinotecan și paclitaxel.
- Combinațiile utilizate în mod obișnuit includ: cisplatină sau carboplatină plus etoposid; ifosfamidă, carboplatină și etoposidă cu sau fără vincristină; ciclofosfamidă, doxorubicină și vincristină; ciclofosfamidă, doxorubicină și etoposidă ; sau etoposidă, cisplatină și paclitaxel.

Prevenirea

- Evitarea factorilor de risc.
- Chimio prevenire - utilizarea intervențiilor dietetice sau farmaceutice pentru a încetini sau inversa progresia premalignității la cancer invaziv. În prezent, se află în faze experimentale. Diferiți agenți studiați includ retinoizi, iloprost (un analog prostaglandin oral cu acțiune lungă) și inhibitori ai ciclogenazei oxidazei (COX) (de exemplu celecoxib). Doi agenți, vitamina E și 13-caroten, cresc de fapt riscul de cancer pulmonar la fumătorii înrâiți.

Î. Care sunt manifestările neurologice ale carcinomului bronșic?

Regional effects

- Homer's syndrome
- Recurrent laryngeal nerve paralysis
- Phrenic nerve paralysis
- Pancoast's syndrome
- Intercostal neuralgia

Metastatic effects

- Brain
- Spine

Remote effects (paraneoplastic)

- Polyneuropathy
- Myelopathy
- Cerebellar degeneration
- Cortical degeneration
- Polymyositis and dermatomyositis
- Eaton-Lambert syndrome
- Limbic encephalitis

Q. Discutați pe scurt despre osteoartropatia hipertrofică (osteoartropatia pulmonară hipertrofică).

- Cunoscută și sub denumirea de sindrom Pierre-Marie-Bamberger, osteoartropatia hipertrofică se caracterizează prin formarea de oase periostale noi, ciocănirea degetelor și artrită.
- Posibilele mecanisme sugerate invocă stimularea arcului neural vagal și vasodilatatoare circulante, hormoni și complexe imune.
- Cu toate acestea, studiile au sugerat un posibil rol al trombocitelor în dezvoltarea osteoartropatiei hipertrofice, în special clubbing. Se postulează că megacariocitele circulante și particulele de trombocite mari, în mod normal distruse de plămâni, ajung la extremitățile distale și interacționează cu celulele endoteliale, ducând la eliberarea PDGF și a altor factori. Acești factori determină proliferarea țesutului conjunctiv. Supraexprimarea factorului de creștere endotelial vascular este, de asemenea, o cauză contributivă.

Cauze

- Orice clubbing care produce boli poate produce această afecțiune. Cu toate acestea, cauzele comune sunt:
 - Carcinom bronșic
 - Boli pulmonare supurate cronice
 - Boli cronice ale ficatului
 - Metastaze la plămâni
 - mezoteliom pleural
 - Fibroza chistică.
- Cauza primară este osteoartropatia hipertrofică (autosomal dominantă).

Caracteristici clinice

- Cel mai frecvent implicate sunt părțile distale ale oaselor lungi ale încheieturilor mâinii (radius și ulna) și gleznelor (tibia și peroné).
- Există durere și umflare a încheieturilor și gleznelor, dar într-o măsură mai mică și la genunchi și tibia. Durerea este agravată de dependență și ameliorată prin ridicarea membrului.
- Examenul evidențiază articulații digitale, umflate și sensibile și edem cu gropi pe partea anterioară a tibiei.
- Din punct de vedere radiologic, capetele distale ale oaselor lungi prezintă îngroșare periostală cu formare de os nou subperiostal de-a lungul diafizei. Capetele falangelor distale pot prezenta resorbție osoasă.
- Studiile cu radionuclizi ale oaselor relevă captarea liniară pericorticală de-a lungul marginilor corticale ale oaselor lungi, care poate fi prezentă înainte de orice modificări radiografice.

Tratament

- Identificarea și tratamentul bolii asociate.
- Vagotomia sau blocarea percutanată a nervului vag oferă o ușurare la unii pacienți.
- Aspirina sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și analgezice.

Q. Descrieți sindromul Pancoast (tumora Pancoast; sindromul tumorii sulcusului superior, sindromul Pancoast-Tobias).

- Tumora Pancoast sau tumora Pancoast-Tobias este o tumoare a apexului pulmonar (tumoare de sulcus superior). Din punct de vedere anatomic, șanțul pulmonar este sinonim cu jgheabul costovertebral, care se extinde de la prima coastă până la diafragmă. Șanțul pulmonar superior descrie întinderea cea mai superioară a acestui reces.
- Cele mai multe cazuri sunt NSCLC.
- Extensia locală a tumorii implică al optulea nervi cervical (C8) și primul toracic (T1).
- Sindromul Pancoast cuprinde:
 - Durere de umăr care iradiază spre gât, axilă, peretele toracic anterior, aspectul medial al scapulei și în distribuția cubitală a brațului, adică de-a lungul distribuției C8, T1. Durerea este atribuită invaziei pleurei parietale, fasciei endotoracice, scheletului osos și plexului brahial.
 - Pierderea mușchilor mici ai mâinii din C8, implicarea nervului T 1.
 - Durere și sensibilitate peste prima și a doua coastă și dovezi radiologice de distrugere a coastei rezultată din invazia locală de către tumoră.
 - Sindromul Homer datorită implicării căii simpatice pe măsură ce aceasta trece prin rădăcina T1.
 - Edemul brațului superior din cauza invaziei și ocluziei parțiale sau complete a venei subclaviei.
- Tusea, dispneea și hemoptizia apar mai rar.
- Investigațiile includ scanare CT, aspirație cu ac fin și **RMN**. **RMN-ul** este modalitatea de alegere pentru imagistica structurilor de intrare toracică, inclusiv plexul brahial, vasele subclaviei, coloanei vertebrale și foramele neurale.
- Tratamentul este, în general, combinat chimioradioterapie și chirurgie. Radioterapia preoperatorie împreună cu chimioterapie - (cisplatină și etopozidă) se administrează urmată de o rezecție en-bloc a tumorii și a peretelui toracic implicat 3-6 săptămâni mai târziu.

Q. Discuțați despre manifestările clinice și tratamentul adenomului bronșic.

- Adenoamele bronșice apar la grupa de vârstă mai tânără, afectând în mod egal bărbații și femeile.
- Acestea sunt tumori benigne cu unele proprietăți ale tumorilor maligne, necesitând astfel îndepărtarea chirurgicală.
- Există două tipuri histologice de adenom bronșic: carcinoidul bronșic comun și cilindromul rar.
- Hemoptizia recurentă este cea mai frecventă manifestare. Alte manifestări includ infecții bronhopulmonare recurente și semne fizice de colaps. Sindromul carcinoid (bufărire cutanată, bronhospasm, diaree și leziuni valvulare, în special regurgitare tricuspidiană) este neobișnuit la carcinoid bronșic; poate apărea dacă apar metastaze hepatice. Pe de altă parte, această tumoare poate secreta ACTH provocând sindromul Cushing.
- Diagnosticul poate fi confirmat prin bronhoscopie, biopsie și histologie.
- Tratamentul ideal este rezecția chirurgicală. Când rezecția chirurgicală nu este posibilă, se poate încerca terapia cu laser.

Q. Definiți mediastinul. Care sunt diferitele sale compartimente?

- Mediastinul este regiunea dintre sacii pleurali.
- Este definit anatomic de următoarele structuri:
 - Admisia toracică — sus.
 - Diafragma — dedesubt.
 - Pleura mediastinală — lateral.
 - Jgheab și coaste paravertebrale — posterior.
 - Sternul — anterior.

Compartimente

- Pe baza radiografiei laterale toracice, mediastinul poate fi împărțit în patru compartimente:
 1. Mediastinul superior - delimitat deasupra de planul primei coaste și dedesubt de o linie imaginară trasată anteroposterioară de la unghiul sternal la marginea inferioară a patru vertebre toracice.
 2. Mediastinul anterior - în fața inimii (se extinde de la stern înainte până la pericard și vasele brahiocervicale în spate).
 3. Mediastinul posterior — în spatele inimii (delimitat de pericard și trahee anterior și coloana vertebrală posterior).
 4. Mediastinul mijlociu - între mediastinul anterior și posterior.

Conținutul Mediastinului Superior

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Trahee • Esofagul superior • Glanda timus • Canalul toracic • vena cavă superioară (SVC) | <ul style="list-style-type: none"> • Arcul de aortă și ramurile sale • Nervul frenic • Nervul vag • Nervul laringian recurent stâng • Ganglioni limfatici |
|--|--|

Conținutul mediastinului anterior

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Glanda timus • Ganglionii limfatici mediastinali anteriori | <ul style="list-style-type: none"> • Artera și vena mamară internă • Țesut gras |
|---|---|

Conținutul Mediastinului Mijlociu

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • inima • Aorta ascendentă • Arcul de aortă • Vena cavae • Artere și vene brahiocefalice | <ul style="list-style-type: none"> • Nervi frenici • Trahee • Bronhiile principale • Ganglionii limfatici hilari • Arterele și venele pulmonare » |
|--|--|

Conținutul mediastinului posterior

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Aorta descendentă • Esofag • Canalul toracic | <ul style="list-style-type: none"> • Vena azygos • Lanț simpatic • Ganglioni limfatici |
|--|---|

Î. Discutați cauzele, caracteristicile clinice și managementul sindromului venei cave superioare (SVC).

- Sindromul venei cave superioare (SVC) rezultă din obstrucția SVC secundară compresiei și/sau invaziei de către tumori mediastinale superioare sau alte leziuni și/sau trombozei SVC.

Cauzele obstrucției SVC

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Carcinom bronșic (75%) • Limfoame (20%) • Tumori metastatice • Tuberculoză • Mediastinita fibrozantă | <ul style="list-style-type: none"> • Gușă retrosternală • Timom • Tumora paratiroidiana • Anevrismul arcului aortic • Cateter venos central, care provoacă tromboză |
|--|--|

Rețineți că toate cauzele enumerate mai sus, altele decât carcinomul bronșic și limfomul, sunt extrem de rare.

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice datorate implicării altor structuri ale mediastinului pot fi prezente (consultați tumorile mediastinale).
- Caracteristicile clinice datorate implicării SVC sunt următoarele:
 - Cefalee, tulburări de vedere și alterarea stării de conștiență (datorită creșterii presiunii intracraniene).
 - Ortopneea poate apărea deoarece o poziție în decubit dorsal va crește cantitatea de flux de sânge către partea superioară a trunchiului.
 - Edem conjunctival, sufuzie și hemoragie subconjunctivală.
 - Edem, umflare și cianoză la nivelul feței, gâtului și membrilor superioare din cauza fluxului venos redus.
 - Răgușeală, tuse, stridor, dispnee și disfagie din cauza edemului laringelui sau faringelui.
 - Venele gâtului nepulsate distensate.
 - Vene dilatate pe torace și membrele superioare.

Caracteristici bazate pe locația obstrucției SVC

Pre-azigot sau supra-azigot

- Obstrucția întoarcerii sângelui deasupra intrării venei azigote în SVC are ca rezultat distensia venoasă și edem al feței, gâtului și extremităților superioare.

Post-Azigot sau Infra-Azigot

- Obstrucția sub intrarea venei azigote în SVC are ca rezultat un flux retrograd prin azigot prin collaterale către vena cavă inferioară, rezultând nu numai simptomele și semnele bolii pre-azigote, ci și dilatarea venelor peste abdomen. Aceasta este de obicei mai severă și mai slab tolerată decât obstrucția pre-azigotă.

Diagnostic

- Se bazează pe caracteristicile clinice.
- Radiografia toracică arată lărgirea mediastinului superior, cel mai frecvent pe partea dreaptă. Revărsatul pleural poate fi observat în 25% cazuri. Rareori, radiografia toracică poate fi normală.
- CT a toracelui oferă cea mai importantă vedere a mediastinului.
- RMN și angiografie MR
- Procedurile invazive precum bronhoscopia, biopsia percutanată cu ac, mediastinoscopia și toracosopia pot fi efectuate de un clinician calificat, deși există un anumit pericol de sângerare.

management

- Obstrucția traheală, dacă apare, este o indicație pentru radioterapie de urgență.
- Diureticele, ridicarea capului și oxigenul pot oferi o ameliorare temporară simptomatică la unii pacienți.
- Radioterapia (electivă) este tratamentul de elecție pentru tumorile cu celule non-mici ale plămânilor și tumorile metastatice care cauzează sindromul SVC.
- Chimioterapia este utilă în unele tumori, cum ar fi carcinomul pulmonar cu celule mici sau limfomul.
- Dacă pacientul este grav bolnav (de exemplu, prezența hipotensiunii arteriale, comă, stridor), corticosteroizii empirici și ciclofosfamida pot fi administrați intravenos pentru ameliorarea temporară.
- Plasarea stentului endovascular.
- Agenți trombolitici locali, direcționați de cateter, pentru tromboza SVC.

Î. Care sunt masele mediastinale comune? Discutați pe scurt caracteristicile clinice, investigațiile și managementul tumorilor mediastinale.

Tumori mediastinale comune, chisturi și mase

- benignă , timom, anevrism de aortă, tumori neurogenice, chisturi dermoide, chisturi pericardice, chisturi de dezvoltare, lipom
 - Metastaze ganglionare maligne (în special din carcinomul bronșic), limfoame, leucemii, timom malign, teratom mediastinal, seminom, tumori cu celule germinale neseminomatoase
-

Leziuni mediastinale frecvente în funcție de localizare

Mediastinul superior	Timom, limfom, gușă retrosternală, anevrism care implică arcul de aortă, malignități tiroidiene,
Mediastinul anterior	Timom, gușă retrosternală foarte mare, limfom, tumori cu celule germinale
Mediastinul mijlociu	Chisturi (bronhogenice, esofagiene, pericardice), limfadenopatii metastatice (din cancere pulmonare, esofagiene și ale capului și gâtului), limfadenopatii benigne (tuberculoză, sarcoidoză, histoplasmoză, boala Castleman)
Mediastinul posterior	Tumori neurogenice, anevrism de aortă descendentă

Caracteristici clinice

- Tumori cu celule germinale și limfomul/leucemiile sunt mai frecvente între 20 și 40 de ani.
- Caracteristicile clinice se datorează implicării structurilor mediastinului. Structurile mediastinale sunt implicate prin compresie și/sau invazie (infiltratie). Tumori benigne comprimă, dar nu invadează, în timp ce tumori maligne comprimă și invadează structurile vitale ale mediastinului.
- Caracteristicile clinice care rezultă din implicarea diferitelor structuri ale mediastinului sunt enumerate mai jos:

Structura implicată	Efecte
<ul style="list-style-type: none"> • Esofag • Traheea și bronhiile principale • Nervul frenic • Nervul laringian recurent stâng 	<ul style="list-style-type: none"> Disfagie Stridor, dispnee, tuse și colaps pulmonar Paralizie diafragmatică și dispnee Paralizia coardei vocale stângi rezultând răgușeală a vocii și tuse „bovină”.
<ul style="list-style-type: none"> • Trunchi simpatic • SVC • Pericard 	<ul style="list-style-type: none"> sindromul Homer sindromul SVC Pericardită și/sau revărsat pericardic, tamponare cardiacă

Investigații

- Examinarea sputei pentru celule maligne.
- Studii radiologice:
 - Radiografia simplă a toracelui poate oferi anumite indicii. O tumoră benignă apare ca o opacitate ascuțită circumscrișă, situată în principal în mediastin, dar care afectează adesea unul sau ambele câmpuri pulmonare. O tumoră malignă are margini nedefinite și adesea se prezintă ca o lărgire generalizată a umbrei mediastinale.
 - Examen fluoroscopic pentru mișcarea paradoxală a diafragmei, în paralizie diafragmatică.
 - Înghițitură de bariu pentru afectarea esofagiană.
- Scanarea CT a toracelui.
- Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este utilă pentru evaluarea leziunilor chistice.
- Tomografia cu emisii de pozitroni (PET).
- Nivelurile a-fetoproteinei și 13-gonadotropinei corionice umane la orice bărbat cu o masă mediastinală anterioară sau superioară (creștute în tumorile non-seminomatoase).
- Bronhoscopia în cazurile suspectate de carcinom bronșic.
- Mediastinoscopia este utilă în îndepărtarea țesutului ganglionar din mediastinul anterior.
- Toracotomie exploratorie pentru îndepărtarea unei părți sau a întregii tumori pentru examen histopatologic.

management

- Tumorile mediastinale benigne trebuie îndepărtate chirurgical.
- Obstrucția SVC trebuie tratată așa cum s-a subliniat mai înainte (consultați sindromul SVC).
- Metastazele ganglionare ale carcinomului bronșic trebuie tratate prin radioterapie și/sau chimioterapie.
- Timomul malign este tratat prin radioterapie.
- Tratamentele limfoamelor și leucemiilor sunt discutate în altă parte.

Î. Care sunt tipurile de fibroză pulmonară?

Q. Enumerați cauzele fibrozei interstițiale.

Î. Discutați caracteristicile clinice, caracteristicile radiologice și managementul fibrozei de substituție.

- O mare varietate de afecțiuni pulmonare se vindecă prin depunerea țesutului fibros. Aceasta duce la fibroză pulmonară. Există două tipuri de fibroză pulmonară.

Fibroza de înlocuire

- Țesutul fibros înlocuiește parenchimul pulmonar deteriorat prin supurație sau infarct.
- Cauzele frecvente ale fibrozei de substituție includ tuberculoza pulmonară, bronșiectazia, abcesul pulmonar, infarctele pulmonare și pneumoniile necrozante.
- Extinderea fibrozei poate varia de la leziuni nodulare mici (fibroză focală) până la zone extinse.
- Cauzele frecvente ale fibrozei focale includ pneumoconioza lucrătorului cărbunelui (CWP), azbestoza și silicoza.

Fibroza interstițială

- Aceasta este fibroza difuză a parenchimului pulmonar, care este rezultatul final al bolilor pulmonare interstițiale.
- Cauzele comune ale bolii pulmonare interstițiale sunt enumerate mai jos:
 - Tulburări ale țesutului conjunctiv
 - Leziuni pulmonare cauzate de radiații
 - Alveolită fibrozată criptogenă
 - Alveolită alergică extrinsecă
 - Hemosideroza pulmonară idiopatică
 - Medicamente precum nitrofurantoina, amiodarona, aurul, bleomicina, busulfanul și metotrexatul.

Caracteristicile clinice ale fibrozei de substituție

- Cea mai frecventă cauză a fibrozei de substituție este tuberculoza pulmonară. Lobii superiori sunt afectați cel mai frecvent. Fibroza este de obicei asociată cu bronșiectazie.
- Istoricul se caracterizează prin tuse cu sau fără expectorație și dispnee. Sputa poate fi colorată cu sânge.

Descoperiri fizice în piept

- Inspecția și palparea evidențiază deplasarea mediastinului spre partea afectată (deplasarea traheei și a bății apexului), căderea umărului, rețracția și aplatizarea toracelui (gobirea supraclaviculară, aplatizarea infraclaviculară și pierderea suprascapulară), înghesuirea coastelor, mișcările diminuate ale peretelui chestesc și scoliozei coloanei vertebrale. La măsurare, expansiunea toracică este redusă, hemitoracele afectat este mai mic, expansiunea hemitoracelui afectat și distanța spino-scapulară sunt diminuate. Fremitusul vocal este variabil și poate fi crescut sau micșorat (consultați auscultație).
- Nota de percuție este afectată peste zonele afectate.

Auscultatie

- În fibroza extinsă, intensitatea zgomotelor respiratorii este diminuată și au caracter vezicular cu expirație prelungită. Rezonanța vocală este diminuată și se aud crepitații grosiere.
- Dacă o bronhie sau trahee majoră se află sub zona fibrotică (ceea ce este, de obicei, situația din cauza deplasării traheei din cauza tragerii de către fibroză), intensitatea sunetelor respiratorii este crescută, sunetele respiratorii sunt joase, cu caracter bronșic, rezonanța vocală este crescută și se aud crepitații grosiere.

Constatări radiologice

- Deplasarea mediastinului spre partea afectată
- Benzi fibroase în câmpurile pulmonare
- Hilum este tras în sus
- Hemitoracele afectat este mai mic decât celălalt
- Diafragma este ridicată pe partea afectată (cort)
- Înghesuirea coastelor

Managementul fibrozei de substituție

- Măsuri simptomatice precum expectorante, exerciții de respirație etc.
- Tratatamentul infecțiilor intercurrente cu antibiotice.
- Tratatamentul specific al cauzelor subiacente (de exemplu tuberculoza).
- Oxigen suplimentar la pacienții cu hipoxemie.
- Chirurgie de rezecție sau transplant pulmonar în cazuri selectate.

Î. Discutați pe scurt despre bolile pulmonare interstițiale.**Definiție**

- Bolile pulmonare interstițiale [cunoscute și ca boli pulmonare parenchimotoase difuze (DPLD)] sunt afecțiuni neinfecțioase și nemaligne, de obicei cronice, care implică difuz plămânii, dar predominant țesutul interstițial al plămânilor. Interstițiul pulmonar este spațiul dintre membranele bazale epiteliale și endoteliale ale alveolelor.
- Aceste boli implică adesea alveolele, endoteliul capilar, precum și țesuturile perivascularare și limfatice.
- Multe dintre acestea pot produce fibroză în interstițiu (fibroză pulmonară interstițială).

Etiologie

- O serie de boli pot produce boală pulmonară interstițială. Unele dintre bolile comune sunt clasificate mai jos:

ILD din cauze cunoscute***Inflamație interstițială negranulomatoasă***

- Medicamente (antibiotice, aur, busulfan, bleomicina, metotrexat, D-penicilamina, nitrofurantoina, amiodarona)
- Azbest
- Fumuri și gaze
- Radiația
- Pneumonita de aspirație
- Rezidu de ARDS
- Toxine (de exemplu, paraquat)

ILD din cauze necunoscute***Inflamație interstițială negranulomatoasă***

- Pneumonii interstițiale idiopatice (PII) (consultați mai târziu)
- Boli ale țesutului conjunctiv:
 - Lupus eritematos sistemic
 - Artrita reumatoidă
 - Spondilita anchilozantă
 - Scleroza sistemică
 - sindromul Sjogren
- Hemoragie pulmonară difuză
- sindromul Goodpasture
- Hemosideroza pulmonară idiopatică
- Pneumonie interstițială limfocitară (observată la HIV)
- Proteinoza alveolară pulmonară
- Pneumonii eozinofile
- amiloidoza
- Limfangioleiomiomatoza (LAM)
- Tulburări ereditare:

ILD due to known causes***Granulomatous interstitial inflammation***

- Hypersensitivity pneumonitis
- Silicosis

ILD din cauze necunoscute

- Boli gastrointestinale/hepatice:
 - Boală hepatică cronică
 - Ciroza biliară primară
 - Colita ulcerativă

Inflamație interstițială granulomatoasă

- Sarcoidoza
- Histiocitoza cu celule Langerhans pulmonare
- granulomatoza Wegener
- Sindromul Churg-Strauss

- Fibroza pulmonară idiopatică (un tip de pneumonie interstițială idiopatică), fibroza pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv și sarcoidoza sunt cele mai frecvente tipuri de ILD.

Caracteristici clinice***Prezentare acută***

- Prezentarea acută este mai puțin frecventă, dar poate apărea cu medicamente, pneumonie interstițială acută idiopatică și pneumonită de hipersensibilitate.
- Pacientul prezintă tuse, dispnee și ocazional febră.
- Radiografia toracică arată opacități alveolare difuze și, prin urmare, poate fi confundată cu pneumonia „atipică”.

Prezentare subacută

- Pacientul prezintă simptome care cresc treptat de tuse și dispnee pe parcursul săptămânilor până la luni.
- Acest tip de prezentare poate apărea cu toate tipurile de boli pulmonare interstițiale, în special sarcoidoza, ILD induse de medicamente și ILD asociată cu LES.

Prezentare cronică

- Aceasta este cea mai frecventă prezentare în care simptomele sunt prezente de luni până la ani.
- Simptomele comune sunt:
 - Dificultăți de respirație, mai ales la efort
 - Oboseală și slăbiciune
 - Pierderea poftei de mâncare
 - Pierderea în greutate
 - Tuse uscată
 - Durerea toracică și hemoptizia sunt neobișnuite.
 - Dispneea bruscă datorată pneumotoraxului spontan poate apărea în cazul limfangioleiomiomatozei (LAM), histiocitozei cu celule Langerhan pulmonare, sclerozei tuberoase și neurofibromatozei.
 - Hemoptizia Frank poate apărea cu hemoragie pulmonară difuză, LAM și scleroză tuberoasă.
 - Respirația șuierătoare poate apărea cu sindromul Churg-Strauss și sarcoidoză.

Examinare

- tahipnee.
- Clubing.
- Cianoză.
- Crepitații coriace superficiale bilaterale (final-inspiratorii).
- Caracteristici ale insuficienței cardiace pe partea dreaptă în stadii târzii.
- Semne ale etiologiilor subiacente.

Investigatii

Sânge

- Investigațiile de sânge includ numărul total de leucocite, VSH, analiza urinei, funcțiile renale și hepatice, anticorpii antinucleari, factorul reumatoid și complexe imune circulante. Ultimele trei teste pot fi pozitive la unii pacienți cu fibroză pulmonară idiopatică fără boală de bază a țesutului conjunctiv.
- Precipitinele serice în suspiciunea de pneumonită de hipersensibilitate.
- Nivelurile enzimei de conversie a angiotensinei sunt crescute la majoritatea pacienților cu sarcoidoză.
- Anticorpi citoplasmatici antineutrofili și anticorpi antimembrană bazală dacă sunt suspectate granulomatoza Wegener și, respectiv, sindromul Goodpasture.

Radiografia toracică

- Adesea prezintă un model reticular sau liniar bibazilar.
- Model nodular mixt (de umplere alveolară) împreună cu model reticular.
- Opacități nodulare (în unele cazuri de sarcoidoză, pneumonită cronică de hipersensibilitate, silicoză, artrită reumatoidă).
- Aspect de sticlă șlefuită în primele cazuri.
- Fagure (leziuni chistice mici de 0,5-2,0 cm grosime) în condiții de lungă durată. Acestea reprezintă bronhiole terminale și respiratorii dilatate și îngroșate.
- Fibroza bazală cu îngroșare pleurală și plăci pleurale sugerează azbestoza.

Tomografia computerizată

- CT de înaltă rezoluție a toracelui este superioară radiografiei toracice pentru detectarea precoce și confirmarea suspectării unei boli pulmonare interstițiale.
- Demonstrează amploarea și distribuția bolii.
- Prezintă patologie coexistentă (de exemplu, afectarea ganglionilor limfatici).

Teste ale funcției pulmonare

- Defect restrictiv (FVC redus, VEMS redus Ț VEMS normal sau crescut | : raportul FVC, capacitatea pulmonară totală redusă și capacitatea de difuzie redusă).
- Multe ILD sunt asociate cu un model obstructiv în plus față de modelul restrictiv din cauza înclinației lor bronșiole-centrice. Acestea includ sarcoidoza, pneumonita de hipersensibilitate, LAM, scleroza tuberoasă și neurofibromatoza .

Teste de efort

- Testele de efort pot ajuta la evaluarea severității bolii. Testul de mers pe jos de șase minute înregistrează saturația de oxigen înainte, în timpul și după efort și măsoară distanța totală parcursă.

Gaze din sângele arterial

- Hipoxemie și alcaloză respiratorie.
- Hipercapnia este rară până la stadiul final.
- Creșterea gradientului de oxigen alveolar-arterial [PAO₂ - PaO₂] .

Bronhoscopie

- În unele cazuri, analiza BAL poate fi utilă în restrângerea posibilităților dintre diferitele tipuri de boli pulmonare interstițiale.
 - În sarcoidoză și pneumonită de hipersensibilitate, lichidul BAL prezintă limfocitoză cu celule T (celule CD4 crescute în sarcoidoză și celule CD8 în pneumonita de hipersensibilitate).
 - În fibroza pulmonară idiopatică (IPF), neutrofilele și eozinofilele predomină în BAL.
 - În proteinoza alveolară pulmonară, BAL este lăptoasă, care conține macrofage spumoase și material PAS pozitiv.
 - În hemoragia pulmonară difuză, BAL prezintă eritrocite și macrofage încărcate cu hemosiderină.
- Biopsia transbronșică poate ajuta la diagnostic.

Biopsie pulmonară (deschisă sau asistată video)

- Confirmarea diagnosticului.
- Evaluarea activității.

Tratament

- Tratamentul cauzelor subiacente, dacă este posibil.
- Îndepărtarea agentului infractor.

Droguri

- Corticosteroizii sunt principalul tratament, deși nu sunt eficienți la majoritatea pacienților, în special la cei cu fibroză semnificativă. Doza este de 1 mg/kg timp de 6--12 săptămâni, care este apoi redusă la un nivel de întreținere dacă pacientul se îmbunătățește.
- Dacă pacientul nu răspunde la steroizi, se adaugă un alt imunosupresor (ciclofosamidă sau azatioprină).
- Alte medicamente includ colchicina și ciclosporina.
- N-acetilcisteina este adesea combinată cu alte medicamente și a fost găsită utilă în unele studii. Este un precursor al glutatationului antioxidant natural.
- Perfenidona, un agent antifibrotic datorită proprietăților sale de inhibare a factorului de creștere transformator-13, s-a dovedit a fi utilă la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică.
- Agenți antireflux gastro-esofagian (deoarece prevalența refluxului gastro-esofagian este mare la acești pacienți).

Diverse

- Oxigenoterapia dacă $PaO_2 < 55$ mmHg.
- Tratamentul hipertensiunii pulmonare și al corului pulmonar.
- Transplantul pulmonar.
- Terapiile experimentale includ interferon- γ , etanercept și infliximab (anti TNF- α), anticoagulante, bosentan (un antagonist dublu al receptorului de endotelină) și mesilat de imatinib.

Î. Ce sunt pneumoniile interstițiale idiopatice?**Q. Discutați caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice.**

- Pneumoniile interstițiale idiopatice (PII) sunt un subgrup de tulburări pulmonare acute și cronice (denumite în mod colectiv boli pulmonare interstițiale sau boli pulmonare parenchimotoase difuze) care nu au etiologie cunoscută. Aceste tulburări implică parenchimul pulmonar prin diferite combinații de fibroză și inflamație.
- Pe baza criteriilor clinicopatologice, acestea sunt subdivizate în opt tipuri:
 - Pneumonie interstițială obișnuită (UIP) sau fibroză pulmonară idiopatică (IPF).
 - Pneumonie interstițială descuamativă (DIP).
 - Boala pulmonară interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (RB-ILD).
 - Pneumonie interstițială acută (AIP).
 - Pneumonie cu organizare criptogenă (COP).
 - Pneumonie interstițială nespecifică (NSIP).
 - Pneumonie interstițială limfoidă (LIP).
 - Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică (IPPF).
- AIP este o formă acută (sindromul Hamman-Rich) care apare la o proporție mică de pacienți și este rapid fatală.

Fibroza pulmonară idiopatică

- și ca UIP.
- Factorii de risc includ fumatul, expunerea la antidepresive, aspirația cronică și expunerea la praf și vapori toxici.

Caracteristici clinice

- Pacienți de vârstă mijlocie (în general 55-75 de ani); mai frecvent la bărbați.
- Principalele caracteristici sunt dispneea progresivă și tusea uscată, care de-a lungul anilor duc în cele din urmă la cianoză, insuficiență respiratorie, hipertensiune pulmonară și cor pulmonar.
- Supraviețuirea medie este de aproximativ 4 ani.

- Examenul evidențiază bătăi grosiere, cianoză și crepitații superficiale bilaterale (crepitații final-inspiratorii și velcro).
- Caracteristicile tardive includ edem periferic, hipertensiune pulmonară și cor pulmonar.
- Agravarea acută a simptomelor poate apărea din cauza infecțiilor, emboliei pulmonare, pneumotoraxului sau insuficienței cardiace. Un alt motiv pentru deteriorarea acută este exacerbarea acută a FPI, caracterizată prin agravarea dispneei în decurs de câteva zile până la o lună, noi opacități radiologice difuze și absența condițiilor enumerate mai sus ca fiind cauza agravării acute. HRCT evidențiază noi opacități bilaterale de sticlă șlefuită și/sau consolidare suprapusă unui model reticular sau alveolei. Aproape 75% dintre pacienții cu exacerbare acută a FPI mor în ciuda suportului ventilator.

Investigatii

- ESR este crescut.
- Anticorpii antinucleari și factorul reumatoid sunt prezenți în aproape 30% din cazuri.
- Radiografia toracică arată umbre reticulonodulare neregulate, mai mult în zonele inferioare.
- Scanarea CT de înaltă rezoluție a toracelui arată opacități reticulare subpleurale și bazale periferice cu apariția fagurelor (model U IP tipic ; absența fagurelor indică un posibil model U IP). Aspectul sticlei șlefuite este neobișnuit.
- Testele funcției pulmonare arată un model restrictiv.
- Analiza gazelor din sânge arată hipoxemie cu CO_2 normal sau scăzut.
- BAL arată un număr crescut de celule, în special neutrofile și macrofage. Limfocitoza nu este obișnuită.
- Confirmarea histologică, dacă este necesar, se poate face prin biopsie pulmonară (transbronșică, video-asistată sau deschisă).

Diagnostic

Pe baza prezenței următoarelor criterii:

1. Excluderea altor cauze posibile ale bolii pulmonare interstițiale
2. Constatări specifice ale pneumoniei interstițiale obișnuite (UIP) pe torace HRCT SAU o combinație de posibile constatări UIP pe torace HRCT și constatări UIP la biopsia pulmonară

Tratament

- Vezi „boală pulmonară interstițială”.
- Răspunsul la steroizi este slab.

Q. Enumerați bolile pulmonare profesionale comune și indicați etiologiile lor.

- Strict vorbind, termenul „pneumoconioză” include acele boli pulmonare profesionale care se datorează expunerii la praful anorganic sau mineral care este reținut în parenchimul pulmonar și incită la fibroză. În contrast, alte boli pulmonare profesionale care apar din cauza prafului organic nu sunt asociate cu o astfel de acumulare de particule în plămâni și se crede că au o patogeneză imunologică. Cu toate acestea, în general, ambii termeni sunt utilizați în mod interschimbabil.

Etiologie	Boli
• Boli datorate prafulor minerale <ul style="list-style-type: none"> • Cărbune • Silice • Azbest • Oxid de fier • Dioxid de staniu • Beriliu 	Pneumoconioza lucrătorului cărbunelui (CWP) Silicoză Boli legate de azbest Sideroza Stannoza Berilioza

Etiologie	Boli
<ul style="list-style-type: none"> • Boli datorate prafului organic <ul style="list-style-type: none"> • Praf de bumbac, în sau cânepă • Fân mucegăit, cereale, siloz • Orz mucegăit • Compost de ciuperci • bagas contaminat (trestie de zahăr) • Boli datorate gazelor și fumului <ul style="list-style-type: none"> • Gaze iritante, cadmiu, izocianați • Săruri de platină • Boli datorate substanțelor biologice <ul style="list-style-type: none"> • Enzime proteolitice, excremente de animale și insecte, praf de cereale contaminat • Boli cauzate de substanțe chimice și radioactive 	<p>Bvsinoza Plămânul fermierului Plămânul lucrătorului de malț Plămânul muncitorului ciuperci Bagassosis</p> <p>Astm bronșic profesional, bronșită, SDRA Astmul profesional</p> <p>Astm profesional, bronșită</p> <p>Carcinom bronșic</p>

tl

- Sideroza și stanoza sunt forme nefibrotice ale bolilor pulmonare profesionale.

Î. Care sunt pneumoconiozele comune?

- Pneumoconiozele sunt boli cauzate de inhalarea pulberilor minerale.

Etiologie	Boli
<ul style="list-style-type: none"> • Praf de cărbune • Silice • Azbest • Oxid de fier • Dioxid de staniu • Beriliu 	<p>Pneumoconioza lucrătorului cărbunelui (CWP)</p> <p>Silicoză</p> <p>Boli legate de azbest</p> <p>Sideroza</p> <p>Stannoza</p> <p>Berilioza</p>

Î. Oferiți o scurtă descriere a bolilor plămânilor și pleurei legate de azbest.

- Principalele tipuri de azbest sunt azbest alb (crisotil), azbest albastru (crocidolit) și azbest brun (amosit). Toate tipurile de fibre au potențialul de a provoca boli legate de azbest.
- Expunerea ocupațională este cea mai mare cu minerit și măcinarea azbestului, procesele de fabricație care implică azbest și demolare și lucrătorii șantierului naval. Poate apărea și la lucrătorii din automobile și căi ferate și la cei implicați în izolarea firelor electrice.
- Există șase boli legate de azbest:
 - Plăci pleurale benigne
 - Revărsat pleural benign
 - azbestoza (fibroza pulmonara progresiva)
 - Carcinom bronșic
 - Mezoteliom al pleurei
 - Mezoteliom al peritoneului (rar).
- Dintre toate efectele legate de azbest, cea mai mare doză este necesară pentru a provoca azbestoză.

Placi pleurale benigne

- Acestea sunt zone localizate sau difuze de îngroșare pleurală care sunt adesea calcificate.
- Locurile comune sunt diafragma și suprafețele pleurale anterolaterale.
- Din punct de vedere clinic, pacienții sunt asimptomatici. Boala este de obicei identificată pe o radiografie toracică de rutină.

- Poate duce la o scădere semnificativă a capacității pulmonare totale, volumul expirator forțat în 1 secundă și capacitatea vitală forțată (model restrictiv)

Efuziune pleurală benignă

- Boală benignă (nemalignă) și autolimitată; poate fi bilateral.
- Asociat cu dureri pleuritice, febră și leucocitoză.
- Lichidul pleural este adesea hemoragic.
- Complicația frecventă este fibroza pleurală.
- Excludeți mezoteliomul pleural prin toracoscopie și biopsie.

azbestoza

- Expunere moderată până la severă timp de cel puțin 10 ani.
- Caracterizat patologic prin fibroză pulmonară progresivă.
- Caracterizat clinic prin dispneea progresivă a efortului, bătaii cu degetele și crepitații la sfârșitul inspirației peste bazele pulmonare.
- Radiologic (radiografie toracică și HRCT) caracterizată prin umbre pete cu unele opacități striate și uneori „fagure de miere” în zonele mijlocii și inferioare. La radiografia toracică simplă, multe nu manifestă boală pleurală; totuși, CT preia boala pleurală în mai mult de 90% din cazuri.
- Testele funcției pulmonare arată un factor de transfer redus al monoxidului de carbon, scăderea volumelor pulmonare și un defect ventilator restrictiv.
- Biopsia pulmonară poate arăta corpuri de azbest.
- Complicațiile azbestozei includ insuficiența respiratorie, insuficiența ventriculară dreaptă și carcinomul bronșic.

Carcinom bronșic

- Fie carcinom cu celule scuamoase, fie adenocarcinom.
- Intervalul minim de 15-20 de ani între expunere și dezvoltarea carcinomului.
- Efectul multiplicativ al fumatului (risc mai mult decât efectul aditiv al fumatului și al azbestului).

mezoteliom

- Mezoteliomul este o tumoare malignă primară a pleurei, cel mai frecvent cauzată de azbest albastru.
- Spre deosebire de carcinomul bronșic, dezvoltarea mezoteliomului nu este legată de fumat.
- Este necesară o perioadă de expunere relativ scurtă (chiar 1-2 ani) care a avut loc cu mai mult de 20-30 de ani în urmă.
- Clinic, pacientul se prezintă cu durere toracică, dispnee și revărsat pleural hemoragic.
- Deși aproximativ 50% din mezoteliom metastazează, tumora este local invazivă și moartea apare de obicei din cauza invaziei locale. La radiografia toracică, mediastinul fie nu este deplasat, fie este deplasat pe aceeași parte (un punct de diferențiere de alte efuzii). Diagnosticul este confirmat prin biopsie pleurală închisă.

Î. Oferiți o scurtă descriere a pneumoconiozei lucrătorilor de cărbune (CWP).

Î. Ce este fibroza masivă progresivă (PMF)?

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul Caplan (pneumoconioză reumatoidă).

- Pneumoconioza lucrătorilor de cărbune (CWP) este observată la minierii de cărbune cu un istoric prelungit de inhalare a prafului de cărbune. Mai frecvent la minierii de cărbune cu antracit în comparație cu minierii de bitum.
- Boala pulmonară obstructivă cronică este adesea asociată cu CWP.
- CWP este împărțit în două:
 1. CWP simplu
 2. Fibroză masivă progresivă (PMF).

Pneumoconioza simplă a cărbunelui

- Se dezvoltă după expunerea prelungită (15-20 ani) la praful de cărbune.
- Nu progresează dacă minerul părăsește industria.
- Există o dispută considerabilă dacă CWP simplu poate produce simptome semnificative, deși mulți pacienți au tuse și dispnee.

- În funcție de locul și amploarea nodulării, CWP simplu este împărțit radiologic în trei categorii:
 1. Categoria 1: Puține opacități rotunde mici.
 2. Categoria 2: Numeroase opacități rotunde mici, dar semne normale ale plămânilor încă vizibile.
 3. Categoria 3: Numeroase opacități rotunde mici și marcajele pulmonare normale ascunse parțial sau complet.
- Importanța CWP simplă este că categoriile 2 și 3 pot avansa la PMF.

Fibroză masivă progresivă (PMF)

- Această condiție progresează chiar și după ce minerul părăsește industria.
- Caracterizat prin noduli unici sau multipli (> 1 cm în dimensiune până la mase mari dense în lobii superiori, care pot cavita).
- Caracterizat clinic prin tuse cu expectorație negricioasă (melanoptizie) și dispnee progresivă.
- Complicațiile **PMF** includ tuberculoza pulmonară, insuficiența respiratorie, insuficiența ventriculară dreaptă și sindromul Caplan.

Sindromul Caplan

- Sindromul Caplan este PMF care coexistă cu artrita reumatoidă seropozitivă.
- Noduli fibrotici rotunjiți de 0,5-5 cm diametru se văd în principal la periferia câmpurilor pulmonare.
- Factorul reumatoid este pozitiv.
- Acest sindrom este observat și într-un număr de pneumoconioze (de exemplu, silicoză), altele decât CWP.

Î. Dă o scurtă descriere a silicozei.

- Silicoza este cauzată de inhalarea de praf de silice sau particule de cuarț.
- Ocupațiile cu risc ridicat includ mineritul, exploatarea în carieră, prelucrarea gresie și granit, ceramică și industria ceramicii, detartrarea cazanelor, sablare, etc. Siliciul este foarte fibrogen și provoacă dezvoltarea nodulilor duri care se unesc pe măsură ce boala avansează.
- Tuberculoza complică frecvent silicoza (silicotuberculoza). Riscul crescut atât de EPTB, cât și de cel pulmonar este pe tot parcursul vieții, chiar dacă expunerea încetează. Se recomandă chimioprofilaxia utilizând INH timp de 9 luni dacă tuberculoza latentă este diagnosticată cu un test tuberculină pozitiv.
- Expunerea la silice crește riscul de a dezvolta cancer pulmonar, insuficiență renală cronică și boli autoimune, în special sclerodermie, artrita reumatoidă și granulomatoza Wegener. De asemenea, poate produce obstrucție cronică a căilor respiratorii similară cu BPOC.
- Silicoza (boala pulmonară indusă de silice) se poate prezenta sub trei forme: cronică, acută sau accelerată.

Silicoza cronică sau simplă

- Este cea mai comună formă de silicoză care apare după multe decenii de expunere la niveluri relativ scăzute de silice.
- Această formă de silicoză se caracterizează prin dispnee progresivă și tuse uscată. Este adesea compatibil cu viața normală.
- Caracteristicile radiologice ale silicozei sunt variabile și variază de la nodulare difuză fină și regulată rotunjită, asemănătoare tuberculozei miliare, până la noduli neregulați grosieri până la fibroză extinsă asemănătoare PMF. În stadiile incipiente, zonele superioare ale plămânilor sunt mai frecvent implicate în comparație cu zonele inferioare. Afectarea ganglionilor de către silicoză cronică este destul de caracteristică, cu tendință spre calcificarea periferică, care produce așa-numitul aspect de coajă de ou. Alte cauze ale calcificării ganglionilor limfatici includ sarcoidoza, boala Hodgkin tratată cu radiații, scleroderma și histoplasmoza.
- Testele funcției pulmonare relevă de obicei un model mixt de obstrucție și restricție cu o capacitate de difuzie redusă.
- Poate duce la PMF.
- Nu există un tratament specific disponibil.

Silicoza acută

- Apare după expunerea la o concentrație foarte mare de praf timp de câteva luni și este de obicei fatală rapid în decurs de ani.
- Caracterizat prin edem pulmonar, inflamație interstițială și acumulare de lichid proteic bogat în surfactant în alveole.

- Radiografia toracică poate arăta infiltrații militare sau zone de consolidare. HRCT torace poate prezenta un model caracteristic de „pavaj nebun”.
- Lavajul pulmonar întreg prin bronhoscopii multiple poate încetini progresia.

Silicoza accelerată

- Apare după câțiva ani de expunere la silice și se asociază cu caracteristici rapid progresive ale dispneei și fibrozei pulmonare. Implicarea zonelor mijlocii și inferioare ale plămânilor este mai frecventă în comparație cu silicoza cronică.

Î. Discutați caracteristicile clinice, investigațiile și managementul sarcoidozei.

Î. Descrieți sindromul Lofgren.

Î. Dă o scurtă descriere a sindromului Heerfordt-Waldenstrom.

Definiție

- Sarcoidoza este o afecțiune inflamatorie cronică granulomatoasă, multisistemică, cu etiologie necunoscută. Se caracterizează prin acumularea de limfocite T și fagocite mononucleare și granuloame epitelioid necazeante în organele afectate.

Etiologie

- Etiologia sarcoidozei este necunoscută.
- Boala rezultă probabil dintr-un răspuns imun celular exagerat la un agent de mediu infecțios sau neinfecțios la o persoană susceptibilă genetic de a dezvolta sarcoidoză. Agenții infecțioși probabili includ *Propionibacterium acnes*, micobacterii atipice și o proteină *M. tuberculosis*. Agenții neinfecțioși includ insecticide și mucegaiuri.

Patologie

- Sarcoidoza poate afecta orice parte a corpului. Organul cel mai frecvent implicat este plămânul. Celelalte organe implicate frecvent sunt ganglionii limfatici, ochii, pielea, glandele parotide, ficatul, splina și rinichii.
- Trăsătura histologică caracteristică a sarcoidozei este granuloamele epitelioid necazeante. Tuberculoza, pe de altă parte, se caracterizează prin granuloame epitelioid caseante cu bacili tuberculi.

Caracteristici clinice

- Sarcoidoza se poate manifesta sub trei forme:
 1. Forma asimptomatică (30-45%).
 2. Forma acută sau subacută (10-15%).
 3. Forma cronică (40-60%).
- Forma asimptomatică este de obicei detectată întâmplător pe o peliculă toracică de rutină.
- Forma acută sau subacută se dezvoltă brusc pe o perioadă de câteva săptămâni. Pacienții au simptome constituționale precum febră, oboseală, stare de rău, anorexie și scădere în greutate. Simptomele respiratorii sunt tuse, dispnee și disconfort toracic retrosternal. Au fost identificate două sindroame în grupul acut:
 1. Sindromul Lofgren caracterizat prin febră, eritem nodos, simptome articulare și semne radiografice de adenopatie hilară bilaterală. La unii pacienți poate apărea uveita. Se rezolvă peste 6 luni-2 ani cu AINS.
 2. Sindromul Heerfordt-Waldenstrom sau febra uveoparotidiană caracterizată prin uveită anterioară, mărirea parotidiană, febră și paralizie facială.
- Forma cronică se dezvoltă pe parcursul lunilor, caracterizată prin tulburări respiratorii fără simptome constituționale semnificative. Clubbing și hemoptizia sunt mai puțin frecvente. Boala continuă să crească și să scadă de-a lungul multor ani, aproape 60% recuperându-se spontan în 10 ani. Hipertensiunea pulmonară poate apărea din cauza fibrozei pulmonare; alte cauze includ infiltrarea granulomatoasă a arterelor pulmonare și compresia directă prin limfadenopatie. Pacienții cu formă cronică de sarcoidoză prezintă un risc crescut de a dezvolta tulburări limfoproliferative (limfoame Hodgkin și non-Hodgkin).

Manifestări pulmonare

- Boala pulmonară interstițială.
- Atelectazie.
- Cavitația.
- Revărsat pleural unilateral.
- Noduli pulmonari.

Manifestări extrapulmonare

• Ganglioni limfatici	Adenopatie hilară (70-90%), limfadenopatie paratraheală și generalizată
• Piele	Eritem nodos, plăci, erupții maculopapulare, noduli subcutanați, lupus pernios, cheloid, infiltrarea cicatricilor anterioare și a tatuajelor prin granulom
• Ochii	Uveită, iridociclită, retinită, conjunctivită flictenulară, afectarea glandelor lacrimale (ochi uscați)
• Glandele salivare	
• inima	Mărirea glandei parotide Miocardită, pericardită, disfuncție a mușchilor papilari, ICC, defecte de conducere, aritmii
• Ficat și splină	Hepatosplenomegalie, hipersplenism, hipertensiune portală
• Sistemul nervos	Nervul al șaptelea, implicarea cerebrală, meningeală și nervului periferic, nevrita optică, diabet insipid din cauza afectării hipotalamice
• Rinichi	Nefrocalkinoza, nefrolitiază, tubuloglomerula și boala arterelor renale Artralgie, artrita, chisturi falangene, polimiozita, miopatie cronică Diabet insipid, disfuncție hipofizara
• Musculo-scheletice	anterioara, sindrom Addison

Lupus Pernio

- Leziuni ale pielii din jurul nasului, ochilor și obrazilor.
- Aceste leziuni sunt adesea desfigurante și se pot eroda în cartilaj și os, în special în jurul nasului.
- Asociat cu un prognostic prost al sarcoidozei și este asociat cu o boală pulmonară mai severă.

Investigații

- Examenul de sânge arată limfocitopenie, anemie, eozinofilie, VSH crescut, hiperglobulinemie și fosfatazei alcaline serice crescute.
- Hipercalcemia și hipercalcemia apar mai puțin frecvent (apar datorită producției crescute de 1,25-dihidroxitamina D de către granulom).
- Nivelul plasmatic al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) este crescut în aproximativ 70% din cazurile cu boală acută și doar 20% din cazurile cu boli cronice. De asemenea, poate fi crescută în mai multe alte boli, inclusiv tuberculoza, lepra și hipertiroidismul. În limfom, nivelul ACE este de obicei mai mic decât intervalul normal.
- Sensibilitatea pielii la tuberculină este scăzută sau absentă deoarece celulele T activate sunt sechestrate în plămâni, ducând la epuizarea periferică. Deci, testul Mantoux este un test de screening util. O reacție puternic pozitivă exclude practic sarcoidoza.
- Testul Kveim (sau Kveim-Siltzbach) presupune injectarea intradermală a 0,1 ml de antigen obținut din extractul de splină de sarcoidoză. Dacă testul este pozitiv, se dezvoltă un mic nodul la locul injectării. Nodulul este biopsiat la 4-6 săptămâni. Prezintă leziuni sarcoide tipice (granuloame epitelioid necrotizante). Cu toate acestea, testul este învechit acum.

Caracteristicile radiologice ale sarcoidozei

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Adenopatie hilară, de obicei bilaterală (70-90%) • Umbre reticulo-nodulare în câmpurile pulmonare (de obicei lobii superiori) • Mărirea ganglionilor limfatici paratraheali • Calcificarea cojii de ou a nodurilor hilare (neobișnuită) • Revărsat pleural (foarte mai puțin frecvent) | <ul style="list-style-type: none"> • Large nodules • Cavitation • Atelectasis • Cardiomegaly |
|--|--|

- Pe lângă sarcoidoză, afectarea lobului superior apare cu tuberculoză, pneumonie *cu Pneumocystis*, pneumonită de hipersensibilitate, silicoză și histiocitoză cu celule Langerhans.

Modele radiografice clasice ale sarcoidozei pulmonare

Stage I	Adenopatie hilară bilaterală fără anomalii parenchimotoase (50% cazuri)	Adenopatie hilară bilaterală
Stage II	cu infiltrate parenchimotoase difuze (30% cazuri)	Infiltrate parenchimotoase difuze fără adenopatie
Stage III	hilară (10% cazuri)	Dovezi de fibroză pulmonară difuză
Stage IV		

- Tomografia computerizată a toracelui (cu contrast) este utilă pentru o mai bună delimitare a ganglionilor limfatici hilari și mediastinali. Acești ganglioni limfatici sunt omogene și nu prezintă nicio dovadă de necroză sau de îmbunătățire a marginii (caracteristici observate de obicei în afectarea tuberculoasă a ganglionilor mediastinali).
 - HRCT arată umbre reticulare și noduli. Confluența a numeroase granuloame interstițiale poate duce la opacități mari, neregulate, asemănătoare masei (sarcoid alveolar). Mici noduli sateliti sunt adesea prezenți la periferia acestor noduli mari, denumiți „semnul galaxiei” (o colecție de stele). Fagure de miere este neobișnuit.
 - Implicarea căilor respiratorii are ca rezultat îngroșarea peretelui bronșic nodular, leziuni endobronșice mici și boala obstructivă a căilor respiratorii mici. Bronhiile pot fi observate ca fiind obstrucționate fie de granuloame endobronșice, fie de compresie extrinsecă de ganglionii limfatici măriți, ducând la atelectazie, în special a lobului mijlociu drept.
 - O variantă rară este granulomatoza sarcoidă necrozantă, care este, în general, asimptomatică și poate fi detectată doar inițial prin imagistica toracică. Constatările includ noduli pulmonari multipli, bilaterali, adesea confluenți, de obicei fără ganglioni limfatici hilari și mediastinali măriți. Diagnosticul este confirmat prin biopsie pulmonară. Răspunsul la corticosteroizi este bun.
- Testele funcțiilor pulmonare relevă un model restrictiv tipic. Ocazional, poate fi observat un model obstructiv.
- Scanarea cu galiu-67 arată captarea difuză. Cu toate acestea, poate deveni negativ în câteva zile de la începerea tratamentului cu corticosteroizi.
- Scanarea PET folosind fluorodeoxiglucroză radiomarcată este mai utilă decât scanarea cu galiu-67 pentru a detecta atât locurile pulmonare, cât și cele extra-pulmonare cu inflamație activă, indicând astfel posibilele locuri de biopsie.
- Examenul măduvei osoase poate evidenția granuloame în aproximativ 30% din cazuri.
- BAL arată o proporție crescută de limfocite, dintre care majoritatea sunt celule Th1 activate (subset de celule CD4+).
- Biopsia transbronșică poate evidenția granuloame necrotizante cu celule epitelioide și celule gigantice multinucleate.
- Biopsie mediastinoscopică a ganglionilor limfatici mediastinali sau hilari.
- RMN-ul poate fi util în implicarea creierului și a inimii.

Cauzele granuloamelor pulmonare

Boli infecțioase	Boli neinfecțioase
<ul style="list-style-type: none"> • Infecții micobacteriene: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Micobacterii netuberculoase (NTM) • Fungal infections: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Histoplasma</i> • <i>Cryptococcus</i> • <i>Coccidioides</i> • <i>Pneumocystis</i> • <i>Aspergillus</i> • Alte infecții: <ul style="list-style-type: none"> • Brucella • Chlamydia 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidoză • Limfom • Boala cronică de beriliu • Hypersensitivity pneumonitis • Wegener's granulomatosis • Churg-Strauss syndrome • Talc granulomatosis • Rheumatoid nodules

Tratament

- Sarcoidoza este împărțită în patru etape pe baza radiografiei toracice și a manifestărilor clinice.
- Boala în stadiul I se rezolvă de obicei spontan și nu necesită tratament decât dacă pacientul este semnificativ simptomatic.
- Stadiile II și III simptomatice sau progresive ale bolii pulmonare și sarcoidoza care implică structurile vitale sunt tratate cu corticosteroizi. Prednisolonul este administrat mg zilnic timp de 4 săptămâni, urmat de o doză de întreținere de 7,5-10 mg zilnic timp de 6-18 luni.
- Azatioprină și metotrexat ca agenți de economisire a steroizilor care sunt administrați dacă pacientul nu poate fi menținut pe o doză de prednisolon de 10 mg/zi sau mai puțin.
- Hidroxiclorochina este pentru afectarea pielii, oaselor și articulațiilor.
- Alți agenți utilizați includ micofenolatul, infliximabul, etanerceptul (mai puțin eficient decât infliximabul) și talidomida.

Factori de prognostic slab

- | | |
|------------------------------|--|
| • Age at onset >40 years | • Splenomegalie |
| • Presence of hypercalcaemia | • Infiltrate pulmonare pe radiografiile toracice |
| • Extrathoracic disease | • Uveita cronică |
| • Lupus pernio | • Leziuni osoase chistice |

Q. Discutați cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul revărsatului pleural.

Î. Cum veți diferenția revărsările pleurale transsudative de revărsările pleurale exsudative?

Î. Descrieți tumora fantomă.

Î. Care este semnul lui Grocco?

Definiție

- Acumularea anormală de lichid între pleura parietală și pleura viscerală se numește revărsat pleural. Acumularea de lichid purulent se numește empiem. În mod normal, spațiul pleural conține o cantitate mică de lichid (aproximativ $0,26 \pm 0,1$ ml/kg) care permite plămânilor să se umfle și să se dezumfle cu frecare minimă.
- Este necesar un minim de 500 ml de lichid pentru detectarea clinică a efuziunii pleurale.
- Transudatul este un ultrafiltrat de plasmă, rezultat din creșterea presiunii hidrostatice sau scăderea presiunii oncotice serice. Aceasta este în esență o efuziune cu pleura normală. Revărsările transsudative sunt numite și hidrotorax, deși unii folosesc acest termen pentru orice revărsat pleural.
- Exudatul seamănă cu plasma și este bogat în proteine. Aceasta rezultă din creșterea permeabilității capilare. Aceasta este în esență o efuziune cu pleura bolnavă.

Clasificare și cauze

- Transudate Insuficiență cardiacă congestivă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic, malnutriție severă, peri dializa tonale, hipotiroidism, pericardita constrictivă, sindromul Meigs (tumori benigne ovariene cu ascita și revărsat pleural)
- Exudate Tuberculoză, malignitate, pneumonie, infarct pulmonar, artrită reumatoidă, pancreatită, lupus eritematos sistemic, revărsat indus de medicamente, revărsat benign legat de azbest, sindrom Dressler, abces intraabdominal, sindrom Meigs (poate fi și transudativ), abces hepatic amibic rupt, revărsat pleural chilos

Caracteristici clinice

- Simptomele și semnele pleureziei pot preceda dezvoltarea revărsatului pleural.
- Poate apărea dispneea, a cărei severitate este legată de mărimea și rata de acumulare a lichidului.

Descoperiri fizice în piept

- Inspecția și palparea vor dezvălui deplasarea traheei și mediastinului (deplasarea bății apexului) pe partea opusă, reducerea - mișcărilor toracice pe partea afectată, bombarea spațiilor intercostale, plinătatea toracelui afectat și fremitus vocal redus semnificativ. Măsurătorile relevă o diminuare a expansiunii toracice, creșterea dimensiunii hemitoracelui afectat și o creștere a distanței spinoscapulare.
- Percuția dezvăluie o notă plectisitoare de piatră peste fluid. Nivelul superior al matității este cel mai înalt lateral în axilă și este inferior anterior și posterior (curba în formă de Ellis-S). Un mic revărsat pleural pe partea stângă poate fi detectat doar prin obliterarea spațiului lui Traube la percuție. De asemenea, un mic revărsat pe partea dreaptă poate fi detectat numai prin percuția marelor.
- La auscultare, intensitatea zgomotelor respiratorii este semnificativ diminuată până la absență peste fluid. Sunetele accidentale nu sunt audibile. Rezonanța vocală este semnificativ diminuată peste fluid. Ocazional, egofonie, pectoriloc șoaptă și o respirație bronșică tubulară pot fi audibile chiar deasupra nivelului unui revărsat pleural.

Semnul lui Grocco (Triunghiul lui Grocco; Triunghiul paravertebral al plectisirii)

- În revărsările pleurale de dimensiuni moderate până la mari, o zonă triunghiulară de matitate sau o notă afectată poate fi percutată peste partea din spate a toracelui pe partea controlaterală sau pe partea opusă a efuziunii. Acest lucru se datorează probabil deplasării mediastinului posterior pe partea opusă prin efuziune.
- Triunghiul lui Grocco este delimitat medial de linia mediană a coloanei vertebrale de la nivelul superior al efuziunii până la nivelul celei de-a zecea vertebre toracice. Este delimitată mai jos de o linie orizontală de aproximativ 3-7 cm care se extinde lateral de la a zecea vertebră toracică, de-a lungul limitei inferioare a rezonanței pulmonare. Este delimitată lateral de o linie curbă care leagă cele două linii de mai sus.

Investigații

Radiografie toracică

- Radiografia toracică (vedere posteroanterioră) în postura erectă poate detecta revărsatul pleural. Este necesar un minim de 200 ml de lichid pentru detectare în această vizualizare.
- Radiografia toracică (vedere anteroposterioară) în decubit dorsal necesită cantități și mai mari pentru depistare. Aici, straturile fluide sunt în exterior și oferă o umbră în general neclară (aspect de sticlă șlefuită) cu umbra vasculară păstrată. Acesta este aspectul radiologic obișnuit la pacienții imobilizați la pat.
- Radiografia toracică (vedere în decubit lateral) cu partea afectată în jos poate detecta un revărsat de 100-150 ml. Cu toate acestea, doar 50 ml de lichid pleural pot produce tocirea unghiului costofrenic posterior detectabil pe o radiografie laterală a toracelui.
- Efuziunile loculate sunt de obicei observate în condiții care provoacă inflamație pleurală intensă (de exemplu, tuberculoză, revărsat parapneumonic, empiem și hemotorax). Cu toate acestea, chiar și malignitatea, embolia pulmonară și insuficiența cardiacă congestivă pot produce, de asemenea, revărsat locul.
- În insuficiența cardiacă, lichidul plasat în fisura pulmonară poate da aspectul unei mase intraparenchimatoase care dispare cu terapia diuretică (tumoare fantomă sau tumoră care dispare).

Caracteristici radiologice ale efuziunii pleurale într-un film toracic erect

- Deplasare mediastinală pe partea opusă
 - Obliterarea unghiului costofrenic
 - O opacitate uniformă densă în partea inferioară și laterală a hemitoracelui
 - Marginea superioară a opacității este concavă în sus și este cea mai înaltă lateral
 - Fisura interlobară mai largă decât cea normală în „revărsatul interlobar”
 - Revărsatul interlobar enchistat poate fi văzut ca o opacitate rotunjită asemănătoare unui nodul pulmonar solitar (tumoare fantomă)
 - Revărsat enchistat în prezența aderențelor între suprafețele pleurale contigue (revărsat loculat)
 - Deplasarea mediastinului spre partea de revărsat la un pacient cu revărsat masiv indică fie o obstrucție endobronșică, fie o acoperire a mediastinului de către tumoră (de exemplu mezoteliom)
-

Ultrasonografia

- Poate detecta doar 5 ml de efuzie.
- Este util în diferențierea revărsat pleural loculat de tumora pleurală sau îngroșarea pleurală.

- Detectează septări în lichidul pleural cu o sensibilitate mai mare decât scanarea CT.
- Util în localizarea unui revărsat înainte de aspirație și biopsie.
- Detectarea anomaliilor pleurale solide poate sugera o malignitate pleurală.

Aspirația pleurală și analiza fluidelor

- La aspirația diagnostică, trebuie extras cel puțin 50 ml de lichid pleural. Lichidul este colectat în recipiente separate pentru examinarea microbiologică, inclusiv cultura pentru micobacterii, examenul citologic, inclusiv celulele maligne și examenul biochimic.
- Aspirația nu trebuie efectuată pentru revărsate bilaterale într-un cadru clinic care sugerează puternic un transudat, cu excepția cazului în care există caracteristici atipice sau nu răspund la terapie.
- Lichidul exudativ poate fi diferențiat de lichidul transudativ conform tabelului de mai jos.

Analiza lichidului pleural

Testați	exudatul transsudat	
• Aspect	Clar	Senin, înnorat sau hemoragic
• Proteină		
• Valoare absolută	<3,0 g/dL	>3,0 g/dL
• Lichidul pleural:ser raport	<0,5	>0,5
• Dehidrogenază lactică		
• Valoare absolută	<200 UI/L	>200 UI/L
• Lichidul pleural:ser raport	<0,6	>0,6
• Glucoză	>60 mg/dL (de obicei la fel ca în sânge)	<60 mg/dL (variabil)
• Leucocite		
• Leucocite totale	<1000/mm ³	>1000/mm ³
• Leucocite diferențiale	>50% limfocite sau mononucleare celule	>50% limfocite (tuberculoză, malignitate) >50% polimorfe (inflamație acută) Variabilă
• Eritrocite	<500/mm ³	

Nota

- O concentrație scăzută de glucoză în lichidul pleural (<60 mg/dL) sugerează revărsat parapneumonic complicat, empiem, malignitate sau tuberculoză. Nivelurile foarte scăzute (< 15 mg/dL) sunt caracteristice efuziunilor reumatoide.
- Eozinofilia lichidului pleural (> 10% din toate celulele) poate fi observată în rezolvarea infecțiilor, hidropneumotorax și revărsat pleural legat de azbest.
- Numărul eritrocitelor din lichidul pleural care depășește 100.000/mm³ este cel mai adesea observat în afecțiunile maligne și embolie pulmonară.
- pH-ul lichidului pleural este un ghid foarte nesigur pentru a face diferența între transudate și exsudate. Cu toate acestea, un pH al lichidului pleural sub 7,2 la un pacient cu revărsat parapneumonic indică necesitatea drenării lichidului.
- Amilaza lichidului pleural este crescută la pacienții cu afecțiuni maligne, boli pancreatice și rupturi esofagiene. Cu toate acestea, estimarea amilazei de rutină nu este recomandată decât dacă caracteristicile clinice sugerează oricare dintre cele două boli.
- Trigliceridele din lichidul pleural ajută la diagnosticarea chilotoraxului
- Determinarea în lichidul pleural a titrurilor de anticorpi antinucleari sau a nivelurilor factorului reumatoid adaugă puține informații de diagnostic și nu este indicată în majoritatea cazurilor.
- Alte caracteristici speciale ale lichidului pleural în relație cu diferite boli sunt discutate împreună cu bolile individuale (estimarea ADA discutată la „efuziune pleurală tuberculoasă”).

Criteriile Luminii

• Criteriile luminii sunt folosite pentru a diferenția lichidul exudativ de cel transudativ. Acestea includ unul sau mai multe dintre următoarele:

-
- Raportul dintre proteinele din lichidul pleural și nivelul proteinei serice $>0,5$
 - Raportul dintre LDH din lichidul pleural și LDH seric $>0,6$
 - Nivelul LDH din lichidul pleural $>2/3$ din nivelul superior al nivelurilor serice de LDH
-

- Aceste criterii sunt foarte sensibile pentru identificarea lichidului exudativ, dar au o specificitate mai mică, adică unii pacienți cu revărsat transsudativ vor fi clasificați ca lichid exudativ folosind acest criteriu. Prin urmare, dacă constatările clinice sugerează un revărsat transudativ, dar lichidul pleural pare a fi un exsudat conform criteriilor lui Light, trebuie măsurată diferența dintre nivelul de albumină din ser și lichidul pleural. Aproape toți pacienții cu revărsat transudativ au un nivel al albuminei serice care este cu peste 1,2 g/dL mai mare decât nivelul albuminei în lichidul pleural (gradient de albumină seric-efuziune).
- De remarcat, un procent mare de exsudate va fi clasificat greșit dacă gradientul de albumină de efuziune serică este utilizat ca singura metodă de diferențiere între transudate și exsudate.

Cauzele efuziunilor pleurale limfocitare

-
- Malignitate (primara sau secundara)
 - Tuberculoză
 - limfom L
 - Insuficiență cardiacă congestivă (de lungă durată)
 - Revărsat reumatoid
 - Chilotorax
 - Pleurita uremică
-

Biopsie pleurală

- Indicat de obicei în unele exsudate care sunt nediatectate.
- Biopsia pleurală închisă poate fi efectuată cu acul Abrams sau Cope sau Tru-cut. Ar trebui făcută sub ghidaj ecografic atunci când revărsatul este mic sau local.
- Acul trebuie introdus printr-un spațiu intercostal în zona de maxim matitate la percuție și în locul de maximă opacitate radiologică sau într-un loc determinat prin ultrasonografie.

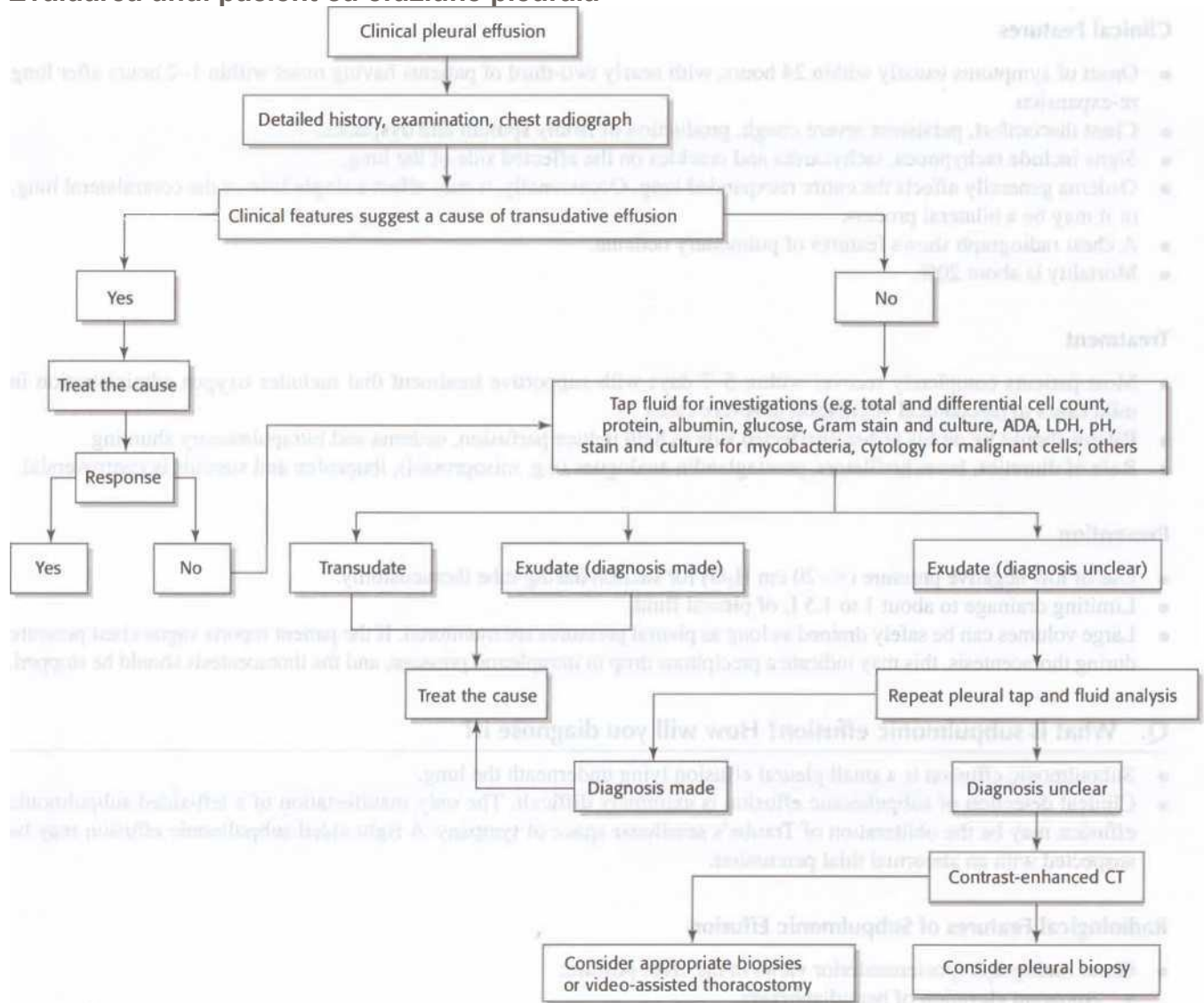
Alte investigații în efuziunea pleurală

- Markerii tumorali ai lichidului pleural, cum ar fi antigenul carcinoembrionar (CEA), antigenul canceros 125 (CA-125), antigenul canceros 15-3 (CA 15-3) și fragmentele de citokeratină 19 (CYFRA) nu au niciun rol în investigațiile de rutină ale efuziunii pleurale. Totuși, markerii imunocitochimici (de exemplu, antigenul membranei epiteliale, CEA, calretinină etc.) pot fi realizați pe celulele atipice observate în efuziune.
- Examen de sânge pentru număr total și diferențial de leucocite, VSH, proteine, zahăr, LDH, amilază, factor reumatoid și factor antinuclear.
- Examinarea sputei pentru bacili tuberculi și celule maligne.
- Testul Mantoux.
- Într-un revărsat masiv, o radiografie repetată după îndepărtarea unui volum mare de lichid poate dezvălui o leziune subiacentă a parenchiului mal.
- Scanare CT a toracelui.
- Biopsie sau aspirație cu ac fin a ganglionilor limfatici scaleni.
- Bronhoscopie și biopsie.
- Toracoscopia (video-asistată sau chirurgicală deschisă) și biopsie.

Managementul efuziunii pleurale

- Tratatamentul cauzelor subiacente.
- Aspirația terapeutică poate fi necesară pentru a ameliora dispneea. Nu trebuie îndepărtat mai mult de 1 L la o ședință, deoarece edemul pulmonar (vezi mai jos) poate urma îndepărtarea unor volume mari.
- Introducerea tubului toracic dacă are loc o reacumulare rapidă de lichid.
- Pleurodeză pentru efuziune malignă folosind bleomicina sau pulbere de talc.

Evaluarea unui pacient cu efuziune pleurală



Q. Discutați pe scurt despre edemul pulmonar de reexpansiune.

- Apare la un număr mic de pacienți care suferă o umflare rapidă a plămânului (de exemplu, evacuarea > 1 L de aer/lichid) după o perioadă prelungită de colaps (în general > 3 zile) fie din cauza pneumotoraxului, fie a efuziunii pleurale.
- Mai frecvent la pacienții tineri.

Patogeneza

- Motivul exact pentru dezvoltarea reexpansiunii edemului pulmonar nu este cunoscut.
 - Ventilația și reperfuzia unui plămân prăbușit anterior poate duce la un răspuns inflamator, cu producere de specii reactive de oxigen și radicali superoxid, ceea ce are ca rezultat creșterea permeabilității capilare.
 - Creșterea presiunii hidrostatice pulmonare cauzată de revenirea venoasă îmbunătățită.
 - Perturbarea mecanică indusă de presiune a capilarelor alveolare.
 - Niveluri scăzute de surfactant funcțional.
 - Creșterea presiunii peste membrana capilar-alveolară din obstrucția bronșică.
 - Clearance-ul limfatic alterat.

Caracteristici clinice

- Debutul simptomelor, de obicei, în decurs de 24 de ore, aproape două treimi dintre pacienți având debut în decurs de 1-2 ore după reexpansiunea pulmonară.
- Disconfort toracic, tuse severă persistentă, producere de spută spumosoasă și dispnee.
- Semnele includ tahipnee, tahicardie și creșteri pe partea afectată a plămânului.
- Edemul afectează în general întregul plămân reexpandat. Ocazional, poate afecta un singur lob sau plămânul contralateral, sau poate fi un proces bilateral.
- O radiografie toracică arată caracteristicile edemului pulmonar.
- Mortalitatea este de aproximativ 20%.

Tratament

- Majoritatea pacienților își revin complet în 5-7 zile cu un tratament de susținere care include administrarea de oxigen în cazurile ușoare până la ventilație mecanică în cazurile severe.
- Pacientul trebuie să se întindă pe partea neafectată pentru a ajuta la reducerea perfuziei, edemului și șunturilor intrapulmonare.
- Rolul diureticelor, bronhodilatatoarelor, analogilor de prostaglandine (de exemplu misoprostol), ibuprofenului și steroizilor este controversat.

Prevenirea

- Utilizarea presiunii negative scăzute (<-20 cm H₂O) pentru aspirație în timpul toracostomiei cu tub.
- Limitarea drenajului la aproximativ 1 până la 1,5 L de lichid pleural.
- Volumele mari pot fi drenate în siguranță, atâta timp cât presiunile pleurale sunt monitorizate. Dacă pacientul raportează o presiune toracică vagă în timpul toracentezei, aceasta poate indica o scădere bruscă a presiunii intrapleurale, iar toracenteza trebuie oprită.

Î. Ce este efuziunea subpulmonică? Cum o vei diagnostica?

- Revărsatul subpulmonar este un mic revărsat pleural situat sub plămân.
- Detectarea clinică a efuziunii subpulmonice este extrem de dificilă. Singura manifestare a unui revărsat subpulmonar stâng poate fi obliterarea spațiului semilunar al timpanului lui Traube. Un revărsat subpulmonar pe partea dreaptă poate fi suspectat cu o percție anormală a marcelor.

Caracteristicile radiologice ale efuziunii subpulmonice

- Radiografie toracică (vedere posteroanterioră) în postura erectă:
 - Ridicarea aparentă a hemidiafragmului.
 - Deplasarea laterală și ușoară aplatizare a domului aparent al diafragmei.
 - revărsatul subpulmonic din stânga).
- Radiografia toracică (vedere în decubit lateral) cu partea afectată în jos va arăta lichidul pleural în straturi de-a lungul peretelui toracic lateral.
- Examenul ecografic poate detecta cu mai multă certitudine un revărsat subpulmonar.

Î. Care sunt cauzele comune ale efuziunii pleurale hemoragice? Faceți o scurtă descriere a efuziunii pleurale maligne.

Cauzele efuziunii pleurale hemoragice

- Malignitate
 - Infarctul pulmonar
 - Revărsat pleural benign legat de azbest
 - Tuberculoză (mai puțin frecvent)
 - Efuziune post-leziune cardiacă
-

Diferențierea între efuziunea hemoragică și hemotorax

- Un hemotorax poate fi distins de efuziunile pleurale hemoragice prin efectuarea unui hematocrit pe lichidul pleural. Un hematocrit de lichid pleural >50% din hematocritul din sângele periferic al pacientului este diagnosticul de hemotorax.

Efuziune pleurală malignă

- Efuziunile maligne se datorează fie unei malignități primare a pleurei (de exemplu mezoteliom), fie unei invazii secundare a pleurei de la o malignitate primară în altă parte a corpului (mai frecvent). Majoritatea efuziunilor asociate malignității apar cu cancere pulmonare (35%), cancere de sân (25%) și limfoame (10%).
- Revărsatul se datorează de obicei efectelor locale ale tumorii, cum ar fi obstrucția limfatică sau obstrucția bronșică cu pneumonie sau atelectazie. Poate fi, de asemenea, un rezultat al efectelor sistemice ale tumorii în altă parte.
- Revărsatul este de obicei unilateral, masiv și adesea simptomatic.

Cauzele dispneei la pacienții cu tumori maligne

- Revărsat pleural
 - Limfangita carcinomatoză
 - Obstrucția căilor respiratorii
 - Pneumonita prin radiații
 - Invazia peretelui toracic
 - Efectele directe ale unei mase tumorale asupra plămânului
 - Boala pulmonară de bază
 - Boli vasculare pulmonare (de exemplu embolii pulmonari)
 - Compromis cardiac
 - Boala pericardică
-

- Trăsătura caracteristică a unui revărsat pleural malign este re acumularea rapidă de lichid după aspirație.
- Lichidul pleural este adesea hemoragic, cu un număr mare de eritrocite ($>100.000/\text{mm}^3$). Prezintă caracteristicile unui exudat, cum ar fi conținut ridicat de proteine ($>3,0 \text{ g/dL}$), niveluri ridicate de LDH ($>200 \text{ UI/L}$), niveluri scăzute de glucoză ($<60 \text{ mg/dL}$) și un număr total de leucocite care depășește $1000/\text{mm}^3$. Celulele predominante din lichidul pleural sunt limfocitele ($>50\%$). La examenul citologic se pot observa aglomerări de celule maligne în lichidul pleural.
- Biopsia pleurală închisă poate demonstra malignitate în aproximativ 40% din cazuri.

Tratament

- Efuziunile asimptomatice nu necesită tratament.
- Cazurile ușor simptomatice sunt tratate prin aspirații repetate.

- Efuziunile sever simptomatice și recurente sunt tratate prin pleurodeză. Aceasta implică instilarea de clorhidrat de tetraciclină, pulbere de talc, bleomicină sau *Corynebacterium parvum inactivat* în cavitatea pleurală. Aceasta induce o reacție inflamatorie intensă la nivelul pleurei, urmată de aderențe pleurale extinse. Talcul este mai eficient decât alți agenți.
- Alternativ, se poate încerca toracotomia cu pleurectomie sau abraziunea pleurală.

Q. Descrieți revărsatul parapneumonic (efuziunea sinpneumonică și revărsatul post-pneumonic).

- Revărsatul parapneumonic este un revărsat pleural care complică pneumonia sau abcesul pulmonar.
 - Este mai frecventă în cazul pneumoniilor bacteriene, în special Gram-negative și pneumococice. Aici, efuzia este mare, iar celulele predominante sunt polimorfe.
 - Este mai puțin frecventă în cazul pneumoniilor virale. Aici revărsatul este mic, iar celulele predominante sunt limfocitele.
- Efuziunile parapneumonice au trei etape care reprezintă un spectru continuu. Majoritatea pacienților nu progresează dincolo de stadiul de revărsat parapneumonic simplu.
 1. Revărsat parapneumonic benign sau steril, care apare din cauza permeabilității crescute. Este exudativ și se caracterizează prin pH >7,20, glucoză >60 mg/dL, colorație Gram negativă și LDH mai mică de trei ori LDH seric normal.
 2. Revarsat parapneumonic complicat sau infectat, caracterizat prin pH <7,20. Un revărsat parapneumonic complicat cu pH <7,20 și glucoză lichidă <60 mg/dL este de obicei purulent și colorație Gram pozitivă. Organismul cauzal poate fi cultivat în cultură. Acest revărsat extrem de purulent este apoi denumit „empiem”.
 3. A treia și ultima etapă a infecției pleurale este faza de organizare, fibrotică. În timpul acestui răspuns fibrotic, spațiul pleural poate deveni obliterat focal sau masiv și este însoțit de formarea de aderențe fibroase dense. Acest proces are ca rezultat în cele din urmă o exfoliere pleurală groasă care restricționează mecanica toracică și necesită adesea o decorticare chirurgicală pentru a aborda afectarea restrictivă.

Tratament

- Pacienții cu revărsat parapneumonic benign pot fi observați și se repetă atingerea dacă persistă sau crește. Dacă lichidul liber separă plămânul de peretele toracic cu > 1 cm, trebuie efectuată o toracenteză terapeutică.
- Tratamentul pneumoniei de bază ar trebui să continue pe liniile obișnuite. În general, se recomandă acoperirea cu antibiotice anaerobe empirice, deoarece poate exista o co-infecție anaerobă. Opțiunile în empiemul dobândit în comunitate includ amoxicilină cu acid clavulanic sau o combinație de cefalosporină de a doua generație (de exemplu, cefuroximă) și metronidazol. Monoterapia cu clindamicină este o alternativă eficientă pentru pacienții cu alergii la [3-lactame. Pacienții cu empiem nosocomial au nevoie de o acoperire adecvată cu Gram-negative. Opțiunile posibile includ carbapenem, peniciline antipseudomonale (de exemplu piperacilină/tazobactam) sau cefalosporine de generația a treia sau a patra (de exemplu, ceftazidimă și cefepimă) cu metronidazol. Poate fi necesar să se adauge vancomicina sau linezolid pentru infecțiile cu *S. aureus* suspectate sau dovedite rezistente la metilicilină. Aminoglicozidele demonstrează o penetrare pleurală slabă și o eficacitate redusă în medii acide și, prin urmare, trebuie evitate.
- Revărsatul parapneumonic complicat (empiem) trebuie tratat prin aspirație sau drenaj prin tub de toracotomie. Dacă lichidul nu poate fi îndepărtat complet prin toracenteză, un agent trombolitic (streptokinază - 250.000 UI în 100 până la 200 ml ser fiziologic pe zi timp de până la 7 zile; sau urokinază - 100 000 UI în 100 ml ser fiziologic pe zi, până la 3 zile; sau activator tisular de plasminogen 2 la 2 zile pentru 5 mg 10 până la două zile; zile) poate fi instilat în cavitatea pleurală pentru a rupe septurile fibroase. Decorticarea trebuie luată în considerare la pacienții cu empiem care nu răspund la tratamentul conservator.

Q. Scrieți o scurtă notă despre revărsatul pleural chilos (chilotorax).

- Revărsatul pleural chilos rezultă din scurgerea chilului (limfei ductului toracic) în spațiul pleural. Acest lucru este frecvent asociat cu limfoame, cancer pulmonar cu răspândire mediastinală, fibroză mediastinală și după traumatisme.
- Lichidul pleural apare lăptos și prezintă caracteristicile unui exsudat. Colorația Sudan III a lichidului arată globule de grăsime. Nivelul total de trigliceride este mai mare de 110 mg/dL. Concentrația de colesterol este foarte scăzută.
- Ocazional, un empiem poate fi suficient de tulbure pentru a fi confundat cu chilul. Ele pot fi distinse prin centrifugare care lasă un supernatant clar în empiem, în timp ce revărsatul chilos rămâne lăptos. Cu toate acestea, la pacienții înfometați, chilul poate să nu pară lăptos.
- În absența traumatismului, este necesară o CT cu contrast pentru structurile mediastinale și o limfangiogramă.
- Tratamentul include drenajul tubului toracic și utilizarea octreotidei. Drenajul tubului pe termen lung poate produce malnutriție și deficiență imunitară. Prin urmare, dacă pacientul nu răspunde, se poate încerca un șunt pleuroperitoneal.

Q. Descrieți revărsatul pleural pseudochilos (pseudochilotorax).

- Aceasta este o afecțiune rară în care aspectul lichidului pleural este similar cu cel al revărsării chilos (laptos).
- Se observă în revărsate pleurale benigne de lungă durată - de exemplu, revărsat tuberculos, revărsat reumatoid etc.
- Lichidul pleural pare lăptos. Conținutul de colesterol al lichidului este foarte mare (>200 mg/dL), ceea ce conferă lichidului un aspect lăptos. Cristalele de colesterol pot fi demonstrate în lichid. Colorația Sudan III a lichidului nu prezintă globule de grăsime.

Q. Discutați revărsatul pleural eozinofil.

- Revărsatul pleural cu un număr de eozinofile de peste 10% din totalul celulelor este cunoscut sub numele de revărsat pleural eozinofil. Se observă frecvent în rezolvarea infecțiilor (în special pneumonii virale și pneumonii bacteriene acute), efuziuni induse de medicamente (de exemplu nitrofurantoină, bromocriptină, amiodarona și fenitoină), hidropneumotorax, efuziuni benigne legate de azbest, pancreatită și traumatisme.
- Eozinofilia lichidului pleural este mai puțin frecventă la pacienții cu cancer sau tuberculoză, cu excepția cazului în care pacientul a suferit toracenteze repetate.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul empiemului toracic.

Î. Discutați despre managementul empiemului non-tuberculos.

Definiție

- Empyemul toracic este în care puroiul și lichidul din infecție se adună în cavitatea pleurală. De obicei implică întreg spațiul pleural. Dacă este implicată doar o parte a spațiului pleural, se numește empiem enchistat sau loculat.

Etiologie

- Infecția spațiului pleural din structurile învecinate - de exemplu pneumonii bacteriene, bronșiectazie, abces pulmonar, ruptură de abces subfrenic, perforație esofagiană și infecție a hemotoraxului.
- Infecția spațiului pleural dintr-o sursă îndepărtată - de exemplu bacteriemie.
- Infecție a spațiului pleural din sursă externă - de exemplu, leziune penetrantă a toracelui, plasarea tubului toracic și intervenția chirurgicală toracică.
- Organismele comune implicate sunt *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *M. tuberculosis*, *H. influenzae* și anaerobii.

Caracteristici clinice

- Pacienții cu infecție bacteriană aerobă prezintă adesea simptome cu debut acut, în timp ce pacienții imunocompromiși sau vârstnici sau cei cu infecții anaerobe prezintă caracteristici cronice.
- Simptome sistemice precum febră remitentă, de grad înalt, cu frisoane și frisoane, stare de rău și scădere în greutate.
- Sunt prezente simptome respiratorii cum ar fi durerea pleuritică în piept, dispneea și tusea uscată. Sputa copioasă și purulentă indică prezența unei fistule bronhopleurale.
- Examenul fizic evidențiază bătăi digitale, edem al peretelui toracic, sensibilitate intercostală și semne de lichid în spațiul pleural.

Investigații

- Leucocitoză polimorfonucleară și VSH crescut.
- Rezultatele radiografice toracice sunt similare cu cele ale revărsării pleurale.
- Aspirația și examinarea puroiului.
 - Puroiul poate varia de la foarte subțire la foarte gros în consistență.
 - Puroiul conține un număr mare de leucocite polimorfonucleare.
 - Colorația Gram poate identifica organismul.
 - Organismul cauzal poate fi cultivat din puroi.
 - Pot fi observați bacili tuberculi și cultura pentru bacili tuberculi poate fi pozitivă în empiem tuberculos.

Complicații

- De regulă, complicațiile apar în cazurile neglijate în care puroiul nu este îndepărtat complet din spațiul pleural într-un stadiu incipient.
- Complicațiile comune ale empiemului sunt:
 - „Empiema necesitans” - puroiul poate urmări și poate indica peretele toracic.
 - Ruptură prin peretele toracic formând un sinus.
 - Ruptura într-o bronhie poate duce la o fistulă bronhopleurală și piopneumotorax.
 - Fibroza pleurală.
 - Abces cerebral metastatic.
 - amiloidoza.

Managementul Empyema Thoracis

Empiem non-tuberculos

Acut

- Antibioticele trebuie administrate în funcție de sensibilitatea organismului. Acoperirea anaerobă empirică este adesea acordată.
- Puroiul din cavitatea pleurală trebuie drenat în toate cazurile. Aspirația zilnică a lichidului cu un ac cu orificiu larg poate fi încercată într-un empiem precoce și mic cu lichid subțire. Drenajul tubului este necesar în majoritatea cazurilor. Dacă aceasta nu reușește, se face toracotomie limitată sau toracoscopie. Toracotomia implică rezecția unui segment mic al coastei, curățarea cavității emale goale și introducerea unui tub cu orificiu larg pentru drenaj prelungit.
- Administrarea intrapleurală a agenților fibrinolitici (ex. streptokinaza) se face în cazul prezenței mai multor septe.

Cronic

- Rezecția totală a unui sac de empiem este procedura de elecție într-un empiem cronic în care nu a mai fost încercată nicio procedură de drenaj.
- Decorticarea este procedura într-un empiem cronic care nu a răspuns la drenajul deschis. Procedura implică îndepărtarea întregii pleurei viscerale îngroșate. Toracotomia permite plămânului să se reexpandeze și să oblitereze spațiul pleural.

Empiem tuberculos

- Chimioterapia antituberculoasă.
- Aspirație repetată printr-un ac cu orificiu larg sau drenaj cu tub.
- Rareori, poate fi necesar un tratament chirurgical.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, tipurile și managementul pneumotoraxului.

Q. Descrieți pneumotoraxul de tensiune.

Î. Scrieți o scurtă notă despre pneumotoraxul catamenial.

Î. Ce înseamnă clic pe pneumotorax? Explica.

Definiție

- Prezența aerului în cavitatea pleurală este cunoscută sub numele de pneumotorax.

Etiologie

- Pneumotorax spontan primar (simplu):
 - Afectează în mod obișnuit bărbații înalți și zvelți, cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani, care sunt fumători.
 - Se crede că se datorează rupturii bulelor subpleurale de la vârfurile plămânilor.
 - Gradientul presiunii pleurale negative crește de la baza pulmonară la apex, astfel încât alveolele de la vârful pulmonar la persoanele înalte sunt supuse unei presiuni de distensie semnificativ mai mare decât cele de la baza plămânului și acest lucru predispune la dezvoltarea bulelor subpleurale apicale.
- Pneumotoraxul spontan secundar apare la pacienții cu boală pulmonară cunoscută.
 - Ruptura bulelor emfizematoase.
 - Ruptura unui focar tuberculos subpleural.
 - Ruptura unui abces pulmonar, în special stafilococic.
 - Carcinom bronșic

- Infarctul pulmonar
- Astmul bronșic
- SDRA
- Traumatism toracic
- Cauzele rare includ sarcoidoza, pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*, limfangioleiomiomatoza, sindromul Marfan și fibroza chistică.
- Pneumotorax catamenial (vezi mai jos).
- Pneumotorax traumatic:
 - Leziuni contondente și penetrante ale peretelui toracic, bronhiilor, plămânilor sau esofagului
- Pneumotorax iatrogen:
 - În urma intervențiilor diagnostice sau terapeutice (de exemplu, secundar biopsiei transtoracice și transbronșice, cateterism venos central, biopsie pleurală și toracenteză)

Caracteristici clinice

- Un pneumotorax mic poate fi asimptomatic, fără semne fizice anormale în piept.
- Durerea în piept cu debut brusc și dispneea sunt cele mai frecvente simptome.
- Pacienții cu pneumotorax secundar sunt mai predispuși să fie simptomatici din cauza bolii pulmonare de bază.

Semne fizice

- Examenul general poate evidenția cianoză, puls filiforme rapid, puls paradox și semne de insuficiență circulatorie periferică în cazurile severe.
- Inspecția și palparea aparatului respirator evidențiază tahipnee, respirație superficială, mușchi accesorii ai respirației în acțiune, deplasarea traheei și mediastinului (bătăi apexului) pe partea opusă, plinătatea toracelui pe partea afectată, mișcările toracice diminuate și fremitus vocal diminuat marcat pe partea afectată. Măsurătorile arată o reducere a expansiunii totale a toracelui, creșterea dimensiunii hernitoracelui afectat, extinderea diminuată a hemitoracelui afectat și distanța spinoscapulară crescută. Emfizemul subcutanat poate fi prezent.
- Nota de percuție este hiper-rezonantă peste hernitoracele afectat. În pneumotoraxul drept, matitatea ficatului este ștearsă, iar matitatea cardiacă este deplasată pe partea opusă.
- Auscultația dezvăluie sunete respiratorii semnificativ diminuate până la absente, absența sunetelor accidentale și rezonanța vocală semnificativ diminuată. Într-un pneumotorax deschis cu o fistulă bronhopleurală, se poate auzi respirația bronșică amforică. Testul cu monede poate fi pozitiv. Două monede atunci când sunt bătute pe partea afectată produc un sunet rezonant care se aude la auscultare.

Constatări radiologice pe radiografia toracică

- Radiografia standard a pieptului erect în inspirație este recomandată pentru diagnosticul inițial de pneumotorax, mai degrabă decât filmele expiratorii.

-
- Deplasare mediastinală pe partea opusă
 - Marginea bine definită a plămânului dezumflat
 - Transluciditate completă și absența marcajelor bronhovasculare în zona dintre marginea plămânului și peretele toracic
 - Prezența sau absența unui revărsat pleural complicat
 - Prezența sau absența leziunii pulmonare subiacente
-

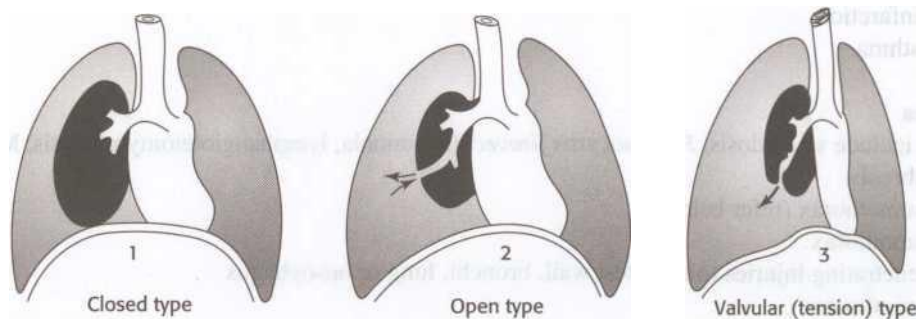
Ultrasonografia

- Oferă un instrument rapid, sensibil și specific pentru diagnosticarea pneumotoraxului.

Tipuri de pneumotorax

- Există trei tipuri de pneumotorax spontan:
 1. Pneumotorax spontan închis
 2. Pneumotorax spontan deschis

3. Pneumotorax de tensiune (valvular).



Types of spontaneous

Pneumotorax spontan închis

- Comunicarea dintre pleură și plămân se etanșează și nu se redeschide. Aerul nu poate intra și nici nu poate ieși din spațiul pleural. Aerul prins este reabsorbit lent, iar plămânul se reexpandează complet în 2-4 săptămâni.
- Din punct de vedere clinic, pneumotoraxul închis se manifestă prin dificultăți de respirație banale care se diminuează treptat în câteva zile. Infecția spațiului pleural este mai puțin frecventă.

Tratament

- Pacienții asimptomatici sau ușor fără respirație cu pneumotorax mic ($<2-3$ cm de peretele toracic) nu au nevoie de tratament, dar este necesară doar monitorizare radiografică în serie până când plămânul se reexpandează. Reabsorbția spontană a rasei pneumotho a fost estimată la 1,25% până la 1,8% (aproximativ 50-70 ml) din volumul total de aer din spațiul pleural pe zi. Administrarea de oxigen suplimentar reduce presiunea parțială a azotului în capilarele pleurale și crește reabsorbția aerului din spațiul pleural.
- Dacă pacientul este fără suflare și pneumotoraxul este mare, acesta trebuie tratat activ prin una dintre următoarele metode:
 - Evacuarea aerului folosind o seringă și un ac, un robinet cu trei căi și un sistem de etanșare subacvatic.
 - Introducerea unui tub toracic în cavitatea pleurală și conectarea acestuia la un sistem de drenaj cu etanșare a apei sau la o supapă de reținere.

Pneumotorax spontan deschis

- Comunicarea dintre bronhii și pleura nu se sigilează și rămâne patentă, rezultând o „fistula bronchopleurală”. Deoarece aerul poate curge liber prin fistula bronchopleurală, presiunea intrapleurală și presiunea atmosferică rămân aceleași pe tot parcursul ciclului respirator. Acest lucru previne reexpansiunea plămânului prăbușit. În plus, fistula bronchopleurală facilitează răspândirea infecției în spațiul pleural, rezultând empiem.
- Pneumotoraxul deschis urmează, de obicei, ruperea unei bule emfizematoase, a unei mici bile pleurale, a unei cavități tuberculoase sau a unui abces pulmonar în spațiul pleural.
- Clinic, pacientul prezintă dificultăți de respirație. Dacă se instalează infecția spațiului pleural, apar febră și tulburări sistemice. Semnele fizice sunt cele de aer și lichid în spațiul pleural (hidropneumotorax).

Tratament

- Această formă de pneumotorax necesită, de obicei, închidere chirurgicală, deși se poate încerca o încercare cu inserarea tubului toracic cu aspirație cu presiune joasă. Diferite modalități de închidere chirurgicală sunt următoarele:
 - Cauterizarea deschiderii.
 - Chirurgia toracoscopică video-asistată (VAT S) poate fi utilizată pentru tăierea și eliberarea aderențelor care împiedică închiderea fistulei.
 - Toracotomie deschisă și închiderea directă a fistulei.

Tensiune (valvulară) Pneumotorax

- Comunicarea dintre pleura și plămân persistă. Acționează ca o supapă unidirecțională care permite aerului să pătrundă în spațiul pleural în timpul inspirației, tusei, strănutului și efortului, dar nu îi permite să scape. Cantități mari de aer sunt „prinse” în spațiul pleural, iar presiunea intrapleurală devine mult mai mare decât presiunea atmosferică.
- Presiunea intrapleurală ridicată are ca rezultat compresia plămânului subiacent, precum și deplasarea grosieră a mediastinului spre partea opusă, cu comprimarea consecutivă și a plămânului opus. De asemenea, reduce întoarcerea venoasă prin comprimarea venei cave.

- Din punct de vedere clinic, acești pacienți prezintă dificultăți respiratorii rapid progresive, cianoză centrală, puls filiforme rapid și semne de insuficiență circulatorie periferică. Sunt prezente semne clare de pneumotorax. Este prezentă distensia venoasă jugulară. Moartea poate apărea în câteva minute de la asfixie.
- Situațiile clinice tipice în care se poate dezvolta un pneumotorax de tensiune includ următoarele:
 - Pacienți ventilați (invazivi sau neinvazivi).
 - Leziuni traumatice toracice.
 - În timpul resuscitării cardiopulmonare.
 - Boli pulmonare, în special manifestări acute de astm și BPOC.
 - Drenuri toracice blocate, prinse sau deplasate.
 - Pacienții care urmează tratament cu oxigen hiperbaric.

Irealmenl

- Pneumotoraxul de tensiune este o urgență medicală acută.
- Tratamentul de urgență este introducerea unei canule de plastic cu orificiu larg în cel de-al doilea spațiu intercostal, celălalt capăt al căruia este atașat la un tub lung de cauciuc, al cărui capăt este plasat sub apă într-o sticlă.
- Dacă pacienții nu sunt compromisi hemodinamici, alternativa este introducerea unui cateter intercostal conectat la un sistem de drenaj cu etanșare a apei.
- Dacă nimic nu este disponibil, o simplă înjunghiere pe peretele pieptului este suficientă pentru a elibera presiunea.

Pneumotorax spontan recurent

- Episoadele recurente de pneumotorax sunt frecvente la pacienții cu bule emfizematoase. Episoadele apar de obicei pe aceeași parte. Poate apărea și cu LAM (limfangioleiomiomatoză).
- Tratamentul include obliterarea spațiului pleural prin pleurodeză artificială. Acest lucru poate fi realizat prin instilarea intra pleurală a unui iritant precum clorhidratul de tetraciclină sau pudra de talc. Alternativ, se poate încerca abraziunea pleurală sau pleurectomia parietală.

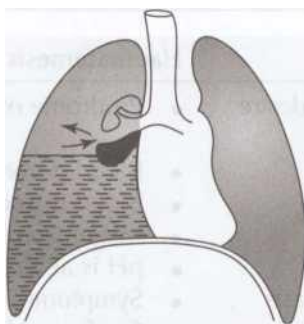
Pneumotorax catamenial

- Cel mai frecvent simptom este endometrioza toracică.
- O afecțiune rară care apare la femeile peste 25-30 de ani. Crize repetate de pneumotorax spontan apar, de obicei, pe partea dreaptă, în asociere cu menstruația. Atacurile apar de obicei în decurs de 48 de ore înainte sau după debutul menstruației. De asemenea, poate apărea hemoptizie.
- Diverse modalități de tratament încercate includ medicamente care suprimă ovulația, explorarea chirurgicală și pleurodeza.

Făcând clic pe Pneumotorax

- Un pneumotorax mic din partea stângă poate fi localizat în fața pericardului. Acest lucru poate modifica sunetele inimii pentru a le face să sune puternic și rezonant („clic”).

Î. Care sunt semnele fizice ale hidropneumotoraxului?



Hidropneumotorax cu fistulă bronhopleurală

- Inspectie si palpare:
 - Deplasare traheală și mediastinală (bătăi apexului) pe partea opusă.
 - Plinătatea toracelui pe partea afectată, cu bombare a spațiilor intercostale inferioare.
 - Diminuarea mișcărilor toracice și fremitus vocal pe partea afectată.
 - Hemitoraxul afectat este de obicei mai mare decât celălalt.
 - Expansiunea hemitoracelui afectat este redusă.
 - Distanța spinoscapulară este crescută pe partea afectată.
- Percuție:
 - Nota de percuție este hiper-rezonantă peste partea superioară care conține aer și pietroasă terasă peste partea inferioară care conține fluid.
 - Marginea superioară a mamei pietroase este orizontală sau dreaptă. Pot fi provocate tulburări de schimbare.
- Auscultatie:
 - Zgomotele respiratorii sunt absente pe întreg hemitoracele dacă nu există comunicare bronhopleurală.
 - Dacă este prezentă o fistulă bronchopleurală, zgomotele respiratorii sunt audibile peste partea superioară care conține aer. Cu toate acestea, intensitatea sunetelor respiratorii este diminuată și are de obicei un caracter amforic.
 - Se pot auzi crepitații metalice peste partea superioară care conține aer.
 - Rezonanța vocală este redusă pe întreg hemitoracele afectat.
 - Testul monedei este pozitiv pe partea superioară care conține aer.
 - Stropirea sucului poate fi provocată pe partea afectată.

Î. Cum puteți diferenția clinic revărsatul pleural de pneumotorax și hidropneumotorax?

Puncte de diferențiere	Revărsat pleural	Pneumotorax	Hidropneumotorax
• Notă de percuție	Stony plicisitor	Hiper-rezonant	Hiper-rezonant peste partea superioară, pietros plicisitor peste partea inferioară
• Marginea superioară a mamei	Cel mai înalt lateral și inferior anterior și posterior	—	Drept sau orizontal
• Matitate schimbătoare	Absent	—	Prezent
• Respirația bronșică	Tubular (peste nivelul de efuziune)	Amforic (cu fistulă BP)	Amforic (cu fistulă BP)
• Test de monede	Negativ	Pozitiv	Pozitiv
• Stronire de sucție	Absent	Absent	Prezent
• Egofonie și pectoriloc șoaptă	Prezent deasupra nivelului de efuziune	Absent	Absent

Î. Cum veți diferenția hemoptizia de hematemeză?

Hemoptizie	Hematemeza
<ul style="list-style-type: none"> • Prodrom de furnicături în gât sau o dorință a tusi • Sângele este tuse • Sânge amestecat cu spută • Sânge roșu aprins și spumos • pH-ul este normal ca al sângelui • Simptome și semne ale bolilor respiratorii • Confirmat prin bronhoscopie 	<ul style="list-style-type: none"> • Prodrom de greață și disconfort abdominal • Sângele este vărsat • Sânge amestecat cu particule alimentare • Sânge de culoare magenta • pH-ul este acid • Simptome și semne ale bolilor gastro-intestinale • Confirmat prin scopie GI superioară

Q. Definiți hemoptizia. Care sunt cauzele comune ale hemoptiziei?

Î. Subliniază managementul unui caz de hemoptizie.

Î. Discutați despre managementul hemoptiziei masive (potențial letale).

Definiție

- Hemoptizia este definită ca expectorația de sânge sau spută cu sânge.
- Hemoptizia „potențial letală” sau „masivă” este definită ca fiind mai mare de 600-800 ml de sânge în 24 de ore. O definiție mai clinică și practică a hemoptiziei masive este orice sângerare care duce la o amenințare la adresa vieții din cauza căilor respiratorii sau a compromisului hemodinamic prin sângerare.

Fiziopatologia

- Plămânii își primesc alimentarea cu sânge prin circulația arterială pulmonară și arterele bronșice sistemice.
- Peste 90% din cazurile de hemoptizie rezultă din perturbarea ramurilor arterelor bronșice.
- Neovascularizarea arterei bronșice este calea cea mai frecventă pentru hemoptizie și, în general, rezultă din boli care provoacă ocluzia arteriolei pulmonare din vasoconstricție hipoxică, tromboză sau vasculită.
- În bronșită sau infecții fungice, inflamația acută sau cronică creează, prin neovascularizare, vase ectatice sinuoase care sunt predispuse la ruptură.
- Necroza parenchimului pulmonar din pneumonia necrozantă sau infarctul pulmonar din embolie pulmonară, vasculitide inflamatorii și imunologice pot duce, de asemenea, la hemoragie prin expunerea patului capilar.
- Hemoptiziile în tuberculoză au fost discutate în altă parte.

Cauze

Cauze comune	Cauze mai puțin frecvente
<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculoză pulmonară • Carcinom bronșic • Bronșita cronică • Bronșiectazie • Absces pulmonar • Pneumonie (în special <i>Klebsiella</i>) • Infecții fungice (aspergilom și invazive pierderea aspergiilor) • Contuzie/lacerație pulmonară (traumatică) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolism pulmonar • Insuficiență ventriculară stângă • Stenoza mitrală • Adenom bronșic • Malformații arteriovenoase pulmonare • Hipertensiune pulmonară primară • Sindromul lui Goodpasture • Granulomatoza Wegener • Hemosideroza pulmonară idiopatică • Diateza hemoragică

- O cauză recent identificată a hemoptiziei masive este utilizarea bevacizumabului, un inhibitor al angiogenezei factorului de creștere endotelial vascular care, atunci când este utilizat în tratamentul carcinoamelor scuamoase centrale ale plămânului, poate duce la hemoptizie masivă.

Investigații

- În hemoptizia masivă, testele inițiale de diagnosticare trebuie să înceapă împreună cu eforturile de stabilizare a pacientului și de control al sângerării.
- Sângele trebuie examinat pentru nivelul hemoglobinei, numărul total și diferențial de leucocite, rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și grupa sanguină. În plus, în cazul în care se suspectează o diateză hemoragică, trebuie efectuată un test de coagulare, inclusiv numărul de trombocite.
- Urina trebuie examinată prin microscopie pentru eritrocite și modele de celule roșii în cazul suspiciunii de diateză hemoragică și sindromul Goodpasture.
- Sputa trebuie examinată în toate cazurile prin microscopie și cultură.
 - Colorația Ziehl-Neelsen poate arăta bacili acido-rezistenți în tuberculoza pulmonară.
 - *Klebsiella pneumoniae* poate fi izolată din spută în pneumonia *Klebsiella*.

- Examen citologic pentru celule maligne în carcinom bronșic suspectat.
- Studiile sputei pot fi utile în identificarea organismului patogen în exacerbările acute ale bronșitei cronice, bronșiectaziei și abceselor pulmonare.
- Radiografiile toracice, atât vederile posteroanterioare, cât și cele laterale, pot oferi indicii diagnostice importante.
 - Prezența leziunilor chistice, umbrele inelare, căile de tramvai și ciorchinii de struguri favorizează diagnosticul de bronșiectazie.
 - Un nivel distinct de aer-fluid într-o cavitate este diagnosticul abcesului pulmonar.
 - Benzile fibrotice, modificările bronșiectatice, formarea de cavități sau umbrele pufoase în lobii superiori sugerează tuberculoza pulmonară.
 - Rareori, un aspergilom intracavitar este vizibil pe radiografia toracică ca o cavitate cu o opacitate asemănătoare unei tumori în interior. O umbră de aer în semilună separă bila fungică de peretele superior al cavității.
 - Consolidarea lobului superior cu fisura interlobară bombată este caracteristică pneumoniei Klebsiella.
 - Carcinomul bronșic se poate manifesta ca opacitate pulmonară centrală sau periferică, lărgire mediastinală, colaps al unui plămân sau al unui lob sau consolidare.
 - Radiografiile toracice pot fi utile uneori în tromboembolismul pulmonar, stenoza mitrală, hipertensiunea pulmonară primară, hemosideroza pulmonară și adenom bronșic.
- Tomografia computerizată a toracelui este utilă în delimitarea leziunilor care nu sunt văzute pe o radiografie simplă. De asemenea, definește mai bine leziunile observate pe radiografie.
- Electrocardiograma poate fi utilă în stenoza mitrală nebănuită, tromboembolismul pulmonar și hipertensiunea pulmonară.
- Bronhoscopia este cea mai importantă procedură de diagnostic. Bronhoscopia rigidă permite vizualizarea căilor respiratorii mai centrale, în timp ce bronhoscopia cu fibre optice permite vizualizarea căilor respiratorii mai periferice. Pe lângă localizarea locului de sângerare, bronhoscopia oferă informații vizuale, biopsie sau citologice definitive.
- Scanările pulmonare izotopice sunt utile dacă se suspectează embolia pulmonară la un pacient cu o radiografie toracică normală.

Tratament

Hemoptizie minoră

- Hemoptizia minoră, care este puțină, se va opri spontan fără terapie specifică. Tratamentul vizează cauza subiacentă.
- Hemoptizia substanțială trebuie tratată prin menținerea calmului pacientului, instituind repaus complet la pat și suprimând tusea. Cu toate acestea, echipamentul de intubare și aspirație ar trebui să fie gata la pat.

Hemoptizie potențial letală sau masivă

- Poziționați pacientul astfel încât partea toracelui din care are loc sângerarea să fie cea mai inferioară. Acest lucru este pentru a preveni asfixierea din cauza aspirației de sânge în plămânul normal. Dacă locația sângerării este nedeterminată sau pacientul preferă, o poziție verticală este, de asemenea, acceptabilă în timpul acestei faze inițiale de management.
- Configurați o perfuzie intravenoasă și colectați sânge pentru grupare și potrivire încrucișată. Mențineți o diagramă a semnelor vitale, inclusiv tensiunea arterială, frecvența pulsului, frecvența respiratorie și debitul de urină.
- Administrați oxigen.
- Transfuziile de sânge se administrează conform ghidurilor clinice uzuale privind cantitatea de sânge pierdută, hematocritul, tensiunea arterială, frecvența pulsului și debitul de urină.
- Ar trebui evitate sedativele puternice, dar pot fi administrate sedative ușoare pentru a ameliora anxietatea.
- Tusea dureroasă poate fi suprimată cu linctus codeină 15 ml de trei ori pe zi.
- Luați în considerare intubarea endotraheală dacă pacientul are schimburi de gaze slabe, are hemoptizie rapidă în curs de desfășurare, este instabil din punct de vedere hemodinamic sau are dificultăți severe de respirație.
- O strategie alternativă este plasarea unui tub endotraheal în bronhia principală dreaptă sau stângă. Acest lucru este mai ușor de realizat cu sângerare din plămânul stâng atunci când este necesară intubarea selectivă a bronhiei principale drepte.
- Tubul endotraheal cu dublu lumen permite ca cei doi plămâni să fie izolați și ventilați separat.
- Rolul acidului tranexamic, un agent antifibrinolic, este controversat, deși majoritatea medicilor l-ar folosi intravenos în hemoptizie masivă.
- Luați în considerare bronhoscopia de urgență dacă sângerarea este torențială.
 - Este de preferat bronhoscopul rigid, deoarece permite aspirarea sângelui mai ușor.
 - Bronhoscopul cu fibră optică poate fi utilizat pentru spălarea cu soluție salină rece, care uneori poate opri sângerarea. Soluția salină cu gheață este instilată în alicote de 50 până la 100 ml, urmată de aspirare și repetă până când există o îmbunătățire vizibilă. Alte tehnici folosite pentru a controla sângerarea includ:
 - Trombina topică sau fibrinogen.
 - Coagulare topică cu fotocoagulare laser (Nd:YAG).

Coagulator cu plasmă cu argon.

Brahiterapie endobronșică în doze mari (10-12 Gy/oră pentru un total de 500-4000 Gy).

Crioterapia endobronșică.

- Un cateter cu balon trecut prin bronhoscop poate fi umflat proximal în bronhia sângerândă. Aceasta va izola sursa de sângerare de restul plămânului și plămânul contralateral, prevenind asfixierea prin inundarea sângelui.
- Cateterizarea și embolizarea arterială bronșică pot opri cel puțin temporar sângerarea. Embolizarea se realizează folosind burete de gelatină absorbabil sau particule de alcool polivinilic între 325 și 500 μ m. Cea mai importantă complicație este ischemia măduvei spinării.
- Intervenția chirurgicală este indicată în cazuri selectate. Poate fi necesară rezecția de urgență a lobului sau plămânului, care sângerează.

Q. Discuțați pe scurt diagnosticul diferențial al dispneei acute.

- Dispneea, definită ca o conștientizare inconfortabilă a respirației, este o senzație subiectivă pentru care nu există o măsurare obiectivă precisă.
- Dispneea acută este definită ca dispneea care apare în decurs de câteva minute până la 24 până la 48 de ore.

Cauze comune

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cardiogenic pulmonary oedema • Acute bronchial asthma • Spontaneous pneumothorax • Acute pulmonary embolism | <ul style="list-style-type: none"> • ARDS • Laryngeal obstruction • Hysterical hyperventilation syndrome |
|--|---|

Diagnostic diferențial

Edem pulmonar cardiogen

- Istoric: poate fi prezent un istoric de hipertensiune arterială de lungă durată, boală cardiacă ischemică sau boală valvulară. Simptomele caracteristice ale insuficienței cardiace, cum ar fi dispneea de efort, ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă și nicturia pot preceda atacul de dispneea acută cu câteva zile sau săptămâni. Dispneea acută este de obicei asociată cu tuse și expectorație spumoasă roz.
- Constatări fizice: dispneea acută este asociată cu transpirație abundentă, cianoză, tahipnee, tahicardie și puls alternans. Poate exista cardiomegalie cu bătăile apexului deplasate în jos și spre exterior, al treilea zgomot cardiac (S_3) sau un galop însumat. Examenul plămânilor relevă crepitații fine bilaterale, predominant bazale. Pot fi prezente și alte dovezi clinice de hipertensiune arterială de lungă durată (modificări fundamentale și componentă A_2 puternică a celui de-al doilea zgomot cardiac), boală cardiacă ischemică (segment diskinetik la sau în jurul apexului cardiac, suflu de insuficiență mitrală din cauza disfuncției și aritmii ale mușchilor papilari) sau a bolii valvulare cardiace (murmurele).
- Diagnosticul poate fi confirmat prin electrocardiogramă, radiografie toracică, ecocardiografie și angiografie.

Astmul bronșic acut

- Istoric: De obicei, istoria anterioară de atacuri similare poate fi prezentă. La persoanele atopice pot exista antecedente familiale de astm bronșic, eczeme cronice sau rinită alergică. Un eveniment precipitant, cum ar fi expunerea la aer rece sau praf, infecții respiratorii, exerciții fizice, stres emoțional sau consumul de medicamente precum aspirina sau propranololul poate fi identificat.
- Constatări fizice: Un atac sever este de obicei asociat cu cianoză, tahicardie, tahipnee și puls paradox.
- Examenul sistemului respirator poate evidenția o notă de percuție hiper-rezonantă și rhonhi bilaterale extinse. Un atac foarte sever poate fi asociat cu un „piept tăcut”.

Pneumotorax spontan

- Antecedente: Istoricul obișnuit este apariția bruscă a durerii în piept și a dispneei, de obicei după un efort intens sau tuse. Pot fi prezente antecedente legate de o boală predispozantă precum emfizemul, abcesul pulmonar, astmul bronșic, tuberculoza pulmonară sau carcinomul bronșic.
- Constatări fizice: Pacientul este de obicei sever dispneic și tahipneic, cu cianoză, transpirație, tahicardie, puls filiforme rapid și semne de insuficiență circulatorie periferică. Semnele fizice ale pneumotoraxului includ deplasarea mediastinului

(bătăi de apex și trahee) spre partea opusă, plenitudinea hemitoraxului afectat, diminuarea mișcărilor respiratorii și diminuarea fremitusului vocal și a rezonanței vocale. Nota de percuție este hiper-rezonantă, iar tocimea cardiacă este deplasată pe partea opusă. Auscultarea dezvăluie zgomote respiratorii semnificativ diminuate până la absența. Semnele fizice legate de boala predispozantă (consultați istoricul) pot fi evidente.

- Diagnosticul poate fi confirmat prin radiografie toracică și studii ABG.

Embolie pulmonară acută

- Istoric: Poate fi prezent un cadru clinic caracteristic, cum ar fi imobilizarea prelungită, intervenții chirurgicale recente, insuficiență cardiacă congestivă sau traumatisme recente. Contraceptivele orale, anemia falciformă și policitemia sunt asociate cu o incidență crescută a emboliei pulmonare. Istoricul obișnuit este senzația acută de dispnee și durere toracică, ocazional asociată cu spută colorată cu sânge.
- Constatări fizice: Constatările respiratorii includ crepitații peste zona implicată, o frecare pleurală și dovezi de revărsat pleural. Constatările cardiace includ semne de insuficiență ventriculară dreaptă, inclusiv un al treilea zgomot al inimii pe partea dreaptă, suflu diastolic precoce de regurgitare pulmonară sau intensitate crescută a componentei pulmonare (P2) a celui de-al doilea zgomot cardiac.
- Diagnosticul poate fi confirmat prin electrocardiogramă, radiografie toracică, ecocardiografie, scanări pulmonare și arteriografie pulmonară.

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS)

- Antecedente: Istoricul caracteristic este dispneea acută la un pacient cu o boală de bază. Cauzele de bază obișnuite sunt pneumoniile, inhalarea și aspirația de substanțe toxice și iritante, septicemia, eclampsia, DIC, embolie pulmonară, traumatisme, anumite medicamente și pancreatita acută.
- Constatări fizice: Caracteristicile dominante sunt cele ale bolii de bază. Vor fi hipotensiune arterială, hipoxemie și crepitații bilaterale, în special bazale.
- Diagnosticul poate fi confirmat prin radiografie toracică și studii ABG.

Obstrucția laringiană

- Obstrucția laringiană acută poate urma reacțiilor anafilactice la medicamente (penicilină, proteine străine etc.) și inhalării de corp străin. Corpul străin produc o imagine de asfixie acută caracterizată prin cianoză, stridor, eforturi inspiratorii violente, dar ineficiente și retragerea spațiilor intercostale. Dacă nu este tratat, pacientul poate evolua spre comă și deces. Corpul străin trebuie îndepărtat prin laringoscopie directă.

Sindromul de hiperventilație isterică

- Istoric: Acest lucru apare frecvent la femeile tinere, adesea asociat cu o tulburare emoțională recentă. Pe lângă dispneea acută, pacienții se plâng de obicei de senzație de furnicături în jurul gurii (parestizie circumorală), degetelor de la mâini și de la picioare. Pot apărea spasme carpopedale.
- Constatări fizice: Examenul fizic nu evidențiază nicio dovadă de boală cardiopulmonară. Pot fi prezente tahipnee și ocazional tahicardie.

Î. Care sunt granițele spațiului lui Traube? Cum este semnificativ clinic?

- Spațiul lui Traube este o zonă semilunară de notă timpanică, situată în partea stângă inferioară a toracelui anterior. Este delimitat de rezonanța pulmonară normală deasupra, marginea costală dedesubt, splina pe partea stângă și lobul stâng al ficatului pe partea dreaptă.
- Marcarea suprafeței:
 - Desenați două linii verticale, una care trece prin coasta a șasea în linia midclaviculară și următoarea trecând prin coasta a noua în liniile mediare.
 - Acum trageți o linie curbă netedă, cu convexitate în sus, de la a șasea coastă pe linia media-claviculară până la a noua coastă pe linia midaxilară.
 - Desenați o altă linie dreaptă care trece prin marginea costală de la a șasea coastă la a noua coastă.
- Spațiul lui Traube este ocupat în mod normal de fundul stomacului cu aer în interior, ceea ce dă notă timpanică la percuție (realizată din partea medială spre laterală).
- Spațiul lui Traube este obliterat în revărsat pericardic, revărsat pleural, tumori fundului și mărirea lobului stâng al ficatului sau splinei. O leziune/consolidare a masei pulmonare stângi nu produce niciodată afectare, deoarece plămânul nu se extinde în spațiul lui Traube.

Capitolul 3

Factori imunologici în boală

Î. Care sunt mecanismele de apărare ale organismului?

- Prima linie de apărare împotriva agenților patogeni este bariera epitelială - piele și mucoasă. Alte apărări de primă linie includ flora comensală și conținutul gastric acid.
- A doua linie de apărare este asigurată de sistemul imunitar. Celulele sistemului imunitar provin din celulele stem din măduva osoasă. Sistemul imunitar este împărțit în două sisteme distincte funcțional:
 1. Sistem imunitar înăscut sau nespecific
 2. Sistem imunitar adaptativ sau specific

Î. Discutați pe scurt despre imunitatea înăscută sau nespecifică.

- Se referă la rezistența înăscută la agenți patogeni care nu necesită activare sau adaptare la expunerea la un agent patogen. Rezistența este statică, adică nu se îmbunătățește cu expunerea repetată.
- Oferă protecție aproape imediată împotriva agenților patogeni invadatori.
- Capacitate limitată de a distinge un microb de altul. Răspunsul se concentrează în principal pe un set limitat de determinanți microbieni împărțiți de un număr mare de agenți patogeni.
- De asemenea, joacă un rol în inducerea răspunsurilor imune specifice (de exemplu, eliberarea de citokine și activarea complementelor care stimulează imunitatea specifică).
- Sistemul imunitar înăscut recunoaște modele moleculare comune multor clase de agenți patogeni; aceste elemente au fost denumite modele moleculare asociate patogenului (**PAMP**).
- Sistemul imunitar înăscut recunoaște PAMP folosind un grup de proteine numite receptori de recunoaștere a patogenului (PRR).
- Receptori de tip Toll (TLR)
 - Un grup deosebit de important de PRR care sunt exprimate atât pe celulele imune înăscute, cât și pe celulele din diferite țesuturi, inclusiv celule endoteliale, celule epiteliale și fibroblaste.
 - TLR-urile exprimate pe suprafața celulei recunosc în principal produse bacteriene, în timp ce TLR-urile localizate în compartimentele intracelulare recunosc în principal produse virale și acizi nucleici.
 - Legarea TLR de liganzii lor microbieni duce la activarea fagocitelor și uciderea directă a agenților patogeni, precum și la eliberarea de citokine proinflamatorii și peptide antimicrobiene.
 - În plus, aceste molecule activează celulele dendritice și, prin urmare, sunt importante în inițierea răspunsurilor imune adaptative.
- Alte PRR imune înăscute includ receptorii asemănător genei I (RLR) inductibili de acid retinoic și receptorii asemănători domeniului de legare și oligomerizare (NOD) a nucleotidelor (NLR).
- Datorită diversității limitate a PRR-urilor, agenții patogeni care prezintă o rată mare de mutație pot scăpa cu ușurință de recunoașterea de către sistemul imunitar înăscut. Mai mult, capacitatea TLR intracelulare de a ucide mai mulți agenți patogeni, cum ar fi virușii, este limitată. Imunitatea adaptativă este necesară pentru un răspuns imun eficient.

Componentele imunității înăscute

Celulele

- Monocite/macrofage
- Celulele dendritidangerhans
- Celulele dendritice foliculare
- Limfocite granulare mari/celule natural killer (celule NK)
- Neutrofile
- Eozinofile
- Mastocitele
- Bazofile

Complement components

Cytokines

Antimicrobial peptides

- Defensins
- Cathelicidin

Componentele celulare ale imunității înnăscute

Monocyte/Macrophage

- Monocitele apar din măduva osoasă și circulă în sânge.
- Macrofagele apar din migrarea monocitelor către țesuturi.
- Principalele lor funcții sunt:
 - Legarea de lipopolizaharide eliberate de bacterii.
 - Prezentarea antigenului la limfocitele T.
 - Secreția de citokine precum interleukina-1 (IL-1), factorul de necroză tumorală (TNF) și interleukina-6 (IL-6) care ajută la activarea celulelor T și B.
 - Distrugerea bacteriilor acoperite cu anticorpi .

Celulele dendritice/Langerhans

- Acestea sunt derivate din măduva osoasă.
- Aceste celule posedă atât molecule de clasă I, cât și de clasă II la suprafață (vezi sistemul HLA) și sunt cele mai puternice celule prezentatoare de antigen (APC) pentru limfocitele T (atât CD4, cât și CD8).

Celulele dendritice foliculare

- Acestea sunt APC-uri pentru limfocitele B.

Limfocite granulare mari (LGL)! Celule ucigașe naturale (celule NK)

- LGL mediază atât toxicitatea celulară dependentă de anticorpi, cât și activitatea natural killer.
- Celulele ucigașe naturale (celule NK) circulă în sânge, dar nu intră în timus pentru a se maturiza. Celulele NK nu au markeri antigenici de suprafață ai limfocitelor T sau B. Ei recunosc și ucid celulele care devin acoperite cu anticorpi, cum ar fi celulele tumorale sau celulele infectate cu microbi. Acțiunea lor nu necesită molecule de complex major de histocompatibilitate (MHC) și, prin urmare, este mai puțin specifică decât celulele T citotoxice. Celulele NK fac parte atât din sistemul imunitar înnăscut, cât și din cel adaptiv.
- La stimulare, celulele NK secretă cantități mari de citokine, inclusiv interferon- γ (IFN- γ), factor de necroză tumorală-a (TNF-a), factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrophage (GM-CSF) și alte câteva chemokine.

Neutrofile, eozinofile, mastocite și bazofile

- Aceste celule produc răspuns inflamator la infecție.
- De asemenea, ei fagocitează agenții microbieni și provoacă moartea acestora. Eliminarea eficientă a agenților patogeni prin fagocitoză necesită recrutarea rapidă a celulelor efectoare la locul infecției și acest proces este adesea denumit răspuns inflamator.

Complementări

- Acestea sunt o familie de proteaze produse de ficat și macrofage care circulă în forme inactive.
- Acestea pot fi activate secvențial atunci când sunt legate de complexe antigen-anticorp (cale clasică) sau de suprafața unui agent patogen (cale alternativă).
- Ele deteriorează membranele celulare ale agenților patogeni și îmbunătățesc recunoașterea și uciderea de către alte celule ale sistemului imunitar.

Citokine

- Acestea sunt proteine solubile secretate de o mare varietate de celule. Acestea sunt esențiale atât pentru răspunsurile imune înnăscute, cât și pentru cele dobândite.
- Funcțiile lor includ reglarea creșterii, dezvoltarea și activarea celulelor sistemului imunitar și medierea răspunsurilor inflamatorii.
- Ele pot acționa în trei moduri: autocrine (acțiune asupra aceleiași celule care le secretă), paracrine (acțiune asupra celulelor din apropierea celulelor care le produc) și endocrine (acțiune asupra celulelor situate distal).
- Exemple de citokine în imunitatea înnăscută sunt: interleukinele (IL-1, IL-6, IL-12), interferonii (INF-a, INF- β), factorul de necroză tumorală-a (TNF-a) și altele.

Q. Descrieți imunitatea dobândită (imunitate specifică sau adaptativă). Peptidele antimicrobiene nu sunt explicate.

- Imunitatea specifică, dobândită sau adaptivă este caracterizată prin răspunsuri specifice antigenului la antigenele străine care

durează câteva zile până la săptămâni pentru a se dezvolta.

- Este mediată de limfocitele T și B.
- Substanțele străine care induc răspunsuri imune specifice sunt numite „antigene”.
- Organele sistemului imunitar sunt organe limfoide.
 - Limfocitele sunt generate în organele limfoide primare. Acestea sunt măduva osoasă și timusul.
 - În organele limfoide secundare sunt inițiate răspunsurile imune adaptative. Aceste organe limfoide secundare includ ganglionii limfatici, splina și mucoasa și țesuturile limfoide asociate intestinului (MALT și GALT), adică amigdalele, adenoidele, apendicele și peticele Peyer ale intestinului subțire.

Dezvoltarea limfocitelor

- Toate limfocitele sunt derivate din celulele stem din măduva osoasă.
- Limfocitele intră în sânge și sunt distribuite fie în timus, fie în măduva osoasă. Limfocitele T sunt produse în timus, în timp ce limfocitele B (echivalent bursei) sunt produse în măduva osoasă.
- Limfocitele B se diferențiază în plasmocite atunci când sunt stimulate de antigen. Celulele plasmatică produc imunoglobuline sau anticorpi care se leagă de antigenul străin cu specificitate ridicată.
- Limfocitele T recunosc antigene străine de pe suprafața celulelor gazdă care includ celule gazdă infectate și celule gazdă specializate numite APC.

Anticorp sau răspuns imun umoral

- Limfocitele B se maturizează în bursa lui Fabricius la păsări; de unde numit derivat din bursa. La om, ei se maturizează în măduva osoasă (derivată din măduva osoasă).
- Limfocitele B sunt derivate din celulele stem din măduva osoasă. Celulele pre-B mature rămân în măduvă și exprimă imunoglobuline de suprafață (Ig).
- Un proces de selecție identifică apoi celulele B cu imunoglobuline de suprafață care recunosc auto-antigenele și aceste celule sunt dezactivate sau eliminate. Celulele supraviețuitoare care vor recunoaște antigenele străine intră în circulație și migrează către țesuturile limfoide.
- Celulele B care nu sunt expuse la un antigen străin sunt celule naive. Când aceste celule întâlnesc un antigen, ele sunt stimulate să sufere expansiune clonală și să devină celule B activate. Aceste celule eliberează anticorpi sau imunoglobuline.
- Limfocitele B pot lega proteine străine, polizaharide, lipide și alte substanțe chimice în forme extracelulare sau asociate celulelor.
- Acest prim răspuns la un antigen, răspunsul imun primar este lent și nu viguros. În timpul acestui răspuns, IgM este secretată. Unele celule din clona activată devin celule de memorie care circulă în sânge și rămân latente până când sunt reactivate de același antigen. Acest al doilea răspuns este rapid și mai viguros și este cunoscut ca răspuns secundar. Imunoglobulina secretată este IgG, IgE sau IgA.
- Celulele B prezintă, de asemenea, peptide antigenice celulelor T după procesarea antigenului.
- Deși anticorpii permit sistemului imunitar să reacționeze cu o mare varietate de antigeni, aceste molecule mari nu pot traversa membrana plasmatică și, prin urmare, nu sunt capabile să lege și să distrugă agenții patogeni intracelulari, cum ar fi virusurile.

Răspuns primar și secundar

- Când un individ este expus la un antigen pentru prima dată, există o întârziere de câteva zile înainte ca anticorpul specific să devină detectabil. Inițial, acest anticorp este din clasa IgM. După alte câteva zile, se formează anticorpul IgG.
- Dacă la o dată ulterioară individul este expus la același antigen, există o apariție rapidă a unei cantități mult mai mari de anticorpi IgG. Acesta se numește răspuns secundar. Astfel, răspunsul secundar necesită fenomenul cunoscut sub numele de schimbare de clasă a anticorpilor.

Răspuns primar

- Debut lent
- Scăzută ca magnitudine
- De scurtă durată
- Anticorp IgM format

Răspuns secundar

- Debut rapid
- Mare ca magnitudine
- De lungă durată
- anticorp IgG (sau IgA sau IgE) format

Răspunsul imun mediat de celule

- Limfocitele T se dezvoltă din celulele stem din măduva osoasă, dar aceste celule migrează spre timus pentru maturare; prin urmare sunt numite celule T.
- În timus, celulele T proliferază și se maturizează, dobândind o varietate de markeri de suprafață celulară, inclusiv receptorul celulelor T (TCR) și co-receptorii (CD4, CD8 și alții). În timus, celulele T care recunosc auto-antigenele sunt eliminate sau dezactivate.
- Celulele T mature, dar naive, părăsesc timusul și migrează către foliculii limfoizi secundari, unde sunt expuse la antigene și devin celule T reactive. Celulele T cuprind 70-80% din limfocitele circulante.
- Limfocitele T recunosc doar secvențe scurte de peptide în antigenele proteice care sunt prezente pe suprafețele altor celule, legate de proteinele MHC de clasa I sau II.
- TCR diferă de receptorii celulelor B. Ele nu sunt niciodată secretate, existând în schimb pe suprafața celulei ca heterodimeri ai subunităților - γ 8.
- Aceste celule sunt clasificate în mai multe subtipuri în funcție de funcțiile lor:
 - Celulele T citotoxice (celule citotoxice T8 sau celule CD8+) cuprind 25% din celulele T circulante. Ele distrug celulele gazdă care adăpostesc viruși și alți microbi străini.
 - Celulele T helper (celule T4 helper sau celule CD4+) sintetizează și secretă hormoni numiți citokine care activează răspunsul imun în populațiile locale de celule T citotoxice, macrofage și celule B.
 - Celulele T-supresoare (în general CD4 +) reprimă răspunsul imun prin inhibarea altor celule T și celule B.
 - Celulele cu memorie T sunt populații clonale de celule T care au fost expuse la antigen, dar nu devin activate până la expunerea ulterioară.
- Celulele T helper au fost clasificate în continuare pe baza citokinelor pe care le secretă:
 - Celulele Th1 răspund la microbi și activează macrofagele și celulele natural killer și secretă IFN, IL-2 TNF și IL-10. Acestea sunt eficiente în activarea macrofagelor și stimularea celulelor T citotoxice, inducând astfel imunitatea mediată de celule. Aceste citokine pot suprima răspunsul Th2, deși INF- γ poate stimula răspunsul Th2 și producția de anticorpi.
 - Celulele Th2 răspund la viermi și alergeni și secretă IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13. Aceste citokine activează celulele B producând răspuns umoral.

Mecanismul răspunsului imun mediat de celule

- Primul pas este procesarea antigenelor de către APC-uri urmată de prezentarea antigenelor procesate pe suprafața acestor celule folosind MHC-ul de pe suprafața celulei.
- Există două clase distincte de molecule MHC:
 - Moleculele MHC de clasa I sunt exprimate de majoritatea celulelor gazdă nucleate. Proteinele de clasa I de pe suprafața celulelor gazdă infectate prezintă antigen străin (ca peptidă) și acest lucru este recunoscut de TCR al celulelor T citotoxice care distrug celulele gazdă infectate. TCR este foarte asemănător cu imunoglobulina ca structură, deși este codificat de un set distinct de gene. Diversitatea TCR-urilor este astfel încât un anumit TCR este capabil să reacționeze în mod specific la o anumită combinație peptidă/MHC.
 - Moleculele MHC de clasa II sunt exprimate de către APC-uri care includ celule B și macrofage. Aceste celule endocitozează proteine străine care sunt procesate și apoi afișate pe suprafața celulei folosind MHC clasa II. Celulele T helper recunosc antigenele străine afișate de moleculele de clasa II și eliberează citokine care semnalizează celulele B pentru a produce anticorpi împotriva antigenului străin și activează macrofagele pentru a distruge microbii ingerați.
- Alți markeri de pe suprafața celulelor T includ co-receptori care măresc recunoașterea proteinelor MHC. Acestea includ:
 - CD4 (CD-cluster de diferențiere) este exprimat pe suprafața celulelor T helper și se leagă de proteinele MHC de clasa II de pe APC. De asemenea, funcționează ca receptor pentru virusul imunodeficienței umane.
 - CD8 este exprimat pe suprafața celulelor T citotoxice și se leagă de proteinele MHC de clasa I de pe celulele gazdă. De asemenea, este exprimat pe celulele T-supresoare.

Rolul altor celule și proteine în răspunsul imun

- După ce limfocitele sunt activate de antigeni, alte câteva celule și componente, inclusiv cele ale imunității înăscute, sunt activate pentru a spori răspunsul imun. Acestea sunt:
 - Creșterea fagocitozei de către macrofage și neutrofile.
 - Liza și intensificarea fagocitozei microbilor prin complemente.
 - Creșterea fagocitozei și stimularea răspunsurilor inflamatorii suplimentare de către citokine.

Caracteristicile cardinale ale răspunsurilor imune

- **Specificitate:** Răspunsurile imune sunt specifice pentru diferiți antigeni și, de fapt, pentru diferite componente structurale ale unei singure proteine, polizaharide sau alți antigeni. Porțiunile unor astfel de antigene care sunt recunoscute în mod specific de către limfocitele individuale sunt numite determinanți sau epitomi. Numărul total de specificități antigenice ale limfocitelor la un individ se numește repertoriu limfocitar sau repertoriu al sistemului imunitar.
- **Diversitate:** Repertoriul limfocitelor este foarte mare la un individ. Se datorează unei variabilități extreme a structurilor situsurilor de legare a antigenului ale limfocitelor. Prin urmare, organismul poate răspunde la un număr extrem de mare de antigeni. Acest lucru este cunoscut sub numele de diversitatea sistemului imunitar.
- **Memorie:** După cum sa discutat mai sus, răspunsul secundar are loc după reexpunerea la același antigen. Această proprietate a sistemului imunitar este cunoscută sub numele de memorie imunologică. Fiecare expunere la un antigen extinde descendența unui anumit limfocit care răspunde la antigen, adică extinde clona unui limfocit specific pentru un anumit antigen. Aceste celule de memorie supraviețuiesc perioade lungi de timp. Răspunsul imun al celulelor de memorie este rapid, mai mare și mai eficient în comparație cu expunerea anterioară.
- **Auto-toleranță:** Una dintre proprietățile importante ale sistemului imunitar este capacitatea sa de a răspunde numai la antigenele străine (non-self) în timp ce nu reacționează la antigenele proprii ale corpului (self). Această toleranță față de sine este discutată separat. O defecțiune a acestei toleranțe de sine poate duce la boli autoimune.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sistemul complementului.

- Sistemul de complement este format dintr-o serie de proteine plasmatică ((3 globuline). Acestea sunt proteaze în natură care joacă un rol important atât în inflamație, cât și în imunitate.
- Complementele sunt prezente ca forme inactive în plasmă (CI până la C9) .
- Este un component major al sistemului imunitar înăscut de apărare care este, de asemenea, implicat în inițierea imunității adaptive.
- Sursa majoră a celor mai multe componente circulante ale complementului este ficatul. Producția de Clq este în principal de către celulele derivate din măduva osoasă, cum ar fi macrofagele și celulele dendritice.
- Trei căi diferite de activare a complementului:
 - Calea clasică
 - Calea alternativă
 - Calea lectinei
- Aceste trei căi converg către componenta centrală a sistemului complement, C3 . Calea comună duce în cele din urmă la formarea unui complex proteic pe o suprafață de activare a complementului numit complex de atac membranar (MAC).

Calea clasică

- Activat prin legarea Clq la imunoglobuline (IgG și IgM), proteine de fază acută, molecule încărcate și resturi de celule apoptotice sau necrotice.
- Aceasta are ca rezultat activarea serin proteazelor C1r și C1s.
- C1s activează C4 și C2 conducând la formarea complexului C4b2a (C3 convertaza) care duce la activarea C3 .

Calea alternativă

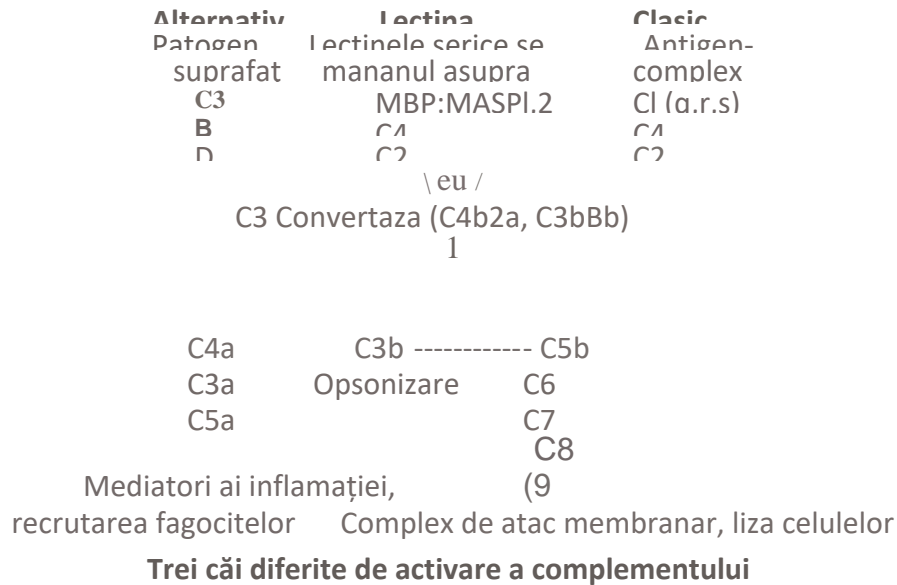
- C3 produs în ficat este scindat în C3a și C3b de către enzimele din sânge.
- **Dacă** nu există niciun agent patogen în sânge, fragmentele de proteine C 3a și C 3b vor fi dezactivate.
- **Dacă** există un agent patogen în apropiere, o parte din C3b este legată de membrana plasmatică a agentului patogen și apoi se va lega de factorul B.
- Acest complex este apoi scindat de factorul D în C3bBb , care este calea alternativă C3 convertaza .
- Această convertază este stabilizată de properdină și ulterior poate activa C3 .
- C3 activat se poate lega de factorul B și activarea ulterioară a factorului B duce la formarea unei convertaze C3 mai active, C'3 bBb .

Calea Lectinei

- Activarea are loc ca răspuns la recunoașterea lectinei de legare a manozei (MBL) și a ficolinelor (L-ficolină și H-ficolină) a diversilor liganzi de carbohidrați în loc de Clq ca în calea clasică.
- Această cale este activată prin legarea MBL la resturile de manoză de pe suprafața agentului patogen, care activează serin proteazele asociate cu MBL (MASP), MASP-1 și MASP- 2 . Acestea apoi împart C4 în C4a și C4b și C2 în C2a și C2b . C4b și C2a se leagă apoi împreună pentru a forma C3 convertaza .

Calea terminală

- Încorporarea moleculei C3b în convertazele C3 duce la formarea convertazei **C5**.
- **C5** este activat și legarea ulterioară a C6, C7, C8 și C9 are ca rezultat formarea MAC C5b-C9.
- În timpul activării complementului, sunt generate fragmente de clivaj ale componentelor complementului care includ anafilotoxine C3a, C4a și C5a. Aceste peptide cu greutate moleculară mică au capacitatea de a se lega de mastocite și bazofile și de a elibera histamina și alte peptide foarte active. Aceste peptide cresc permeabilitatea pereților vasculari permițând neutrofilelor să migreze în zonă.
- C5a este un factor chimiotactic (atractant) puternic.
- C4b și C3b pot opsoniza particulele prin legarea de suprafață, ceea ce duce la recunoașterea acestor particule de către fagocite.

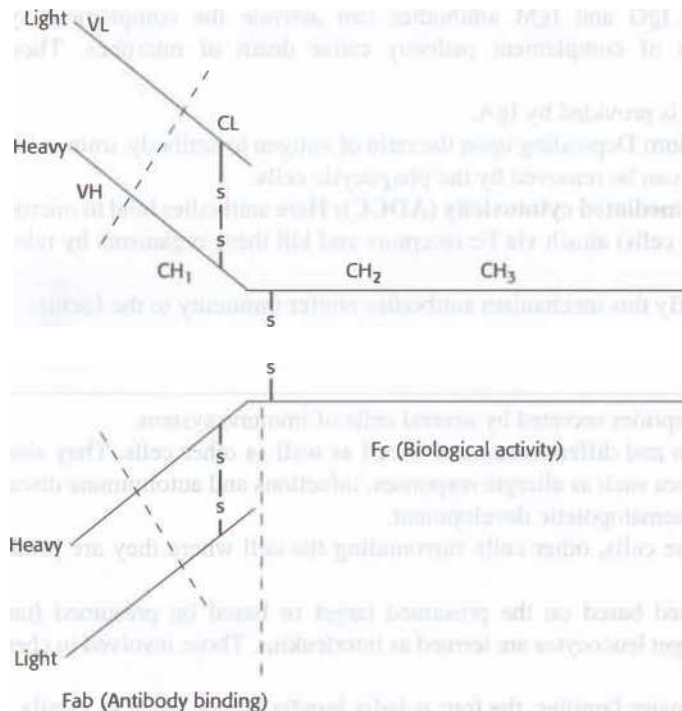
**Sistemul de complement în boli**

- Sistemul complementar poate juca un rol în multe boli cu o componentă imunitară, cum ar fi astmul, lupusul eritematos, glomerulonefrita membranoproliferativă, scleroza multiplă și boala inflamatorie intestinală.
- Deficiențele căii terminale predisun atât la boli autoimune, cât și la infecții (în special *Neisseria meningitidis*). Deficiența de C3 (C1, C2 și C4) predisune la infecții piogene care pun viața în pericol și la moarte precoce.

Î. Discuțați pe scurt imunoglobulinele.

- Imunoglobulinele sunt produse finale ale celulelor plasmatice care se dezvoltă prin stimularea limfocitelor B de către un antigen. Sunt mediatori umorali ai imunității.
- Anticorpii sau imunoglobulinele se leagă de o porțiune specifică a antigenului numită epitom. Astfel, un anticorp recunoaște un epitom mai degrabă decât un antigen întreg.
- Diverse clase de imunoglobuline sunt IgG, IgA, IgM, IgD și IgE.
- Există patru subtipuri de IgG: IgG 1, IgG2, IgG3 și IgG4.
- Molecula de imunoglobulină are două subunități - două lanțuri ușoare și două lanțuri grele care sunt legate prin legături disulfuroase (SS).
- Lanțurile ușoare există în două clase, lambda (X.) și kappa (κ). Fiecare moleculă de anticorp are fie lanțuri X, fie κ, nu ambele.
- Există cinci lanțuri grele diferite (o., 'Y, 5, e și ^). Tipul de lanț greu determină clasa sau izotipul moleculei de anticorp, adică anticorpi IgA, IgG, IgD, IgE și IgM.
- IgA există în forme monomerice și dimerice, în timp ce IgM există în formă pentameră. În plus, moleculele IgA primesc o componentă secretorie din celulele epiteliale în care trec.

- Enzima papaină scindează molecula de imunoglobulină în formă de Y din regiunea balamalei în două părți:
 - Regiunea Fab - situs de legare a antigenului.
 - Regiunea Fc - se leagă de receptorii Fc de suprafață ai macrofagelor, neutrofilelor și eozinofilelor.
- Lanțurile greu și ușor sunt fiecare alcătuit din regiuni variabile (V) și constante (C) (de exemplu, VH, CH — regiuni variabile și constante ale lanțului greu. VL, CL — regiuni variabile și constante ale lanțului ușor).



Structure of

Diagrama pentru imunoglobuline

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> IgG- 70% | Se găsește în ser și ECF; opsonizarea antigenelor pentru fagocitoză, fixarea complementului prin activarea căii clasice, distrugerea celulelor dependente de anticorpi de către celulele NK și macrofagele și blochează intrarea virală în celule; direcționat împotriva proteinelor; transfer transplacentar |
| <ul style="list-style-type: none"> IgA - 20% | Tip secretor implicat în mucoasa! și apărarea epitelială |
| <ul style="list-style-type: none"> IgM-10% | Macromolecular , având activitate de fixare a complementului; leagă antigenele străine pentru a iniția producția de anticorpi; produs ca răspuns la antigenele polizaharide; secretat în timpul răspunsului primar |
| <ul style="list-style-type: none"> IgD- <0.5% | Cel mai scăzut nivel în ser; funcția exactă nu este cunoscută |
| <ul style="list-style-type: none"> IgE-<0.5% | Afinitate considerabilă pentru mastocite și bazofile; implicat în hipersensibilitate imediată (anafilactică). |

Q. Descrieți funcțiile imunoglobulinelor.

- Procesarea antigenului:** Anticorpii prezenți pe celulele B ajută la interiorizarea antigenului și la procesarea în continuare a acestuia pentru prezentarea altor celule.
- Aglutinare:** Anticorpii ajută la aglutinarea particulelor, inclusiv a bacteriilor și virușilor. IgM este deosebit de potrivit pentru această funcție.

- **Opsonizare:** implică acoperirea suprafeței bacteriene pentru care regiunea Fab a anticorpului are o specificitate . Acest lucru facilitează fagocitoza ulterioară de către celulele care posedă receptorul Fc (de exemplu, neutrofile).
- **Neutralizare:** Unii anticorpi neutralizează toxinele eliberate de bacterii. Unii anticorpi pot împiedica capacitatea virușilor de a se atașa de receptorii de pe celulele gazdă.
- **Imobilizare:** Anticorpul împotriva cililor bacterieni sau flagelilor le împiedică mișcarea și capacitatea de a scăpa de celulele fagocitare.
- **Activarea complementului:** anticorpul IgG și IgM pot activa sistemul complementului pe calea clasică. Componentele terminale ale căii complementului provoacă moartea microbilor. Aceste componente ajută și la fagocitoză.
- **Protecția mucoasei:** Aceasta este asigurată de IgA.
- **Formarea complexului imun:** în funcție de raportul dintre antigen și anticorp, se formează complexe imune de dimensiuni diferite. Complexele mai mari pot fi îndepărtate de celulele fagocitare.
- **Citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC):** Aici anticorpul se leagă de microbi prin regiunea lor Fab. Limfocitele granulare mari (celule NK) se atașează prin receptorii Fc șiucid aceste organisme prin eliberarea de substanțe toxice numite perforine.
- **Pasaj transplacentar:** Prin acest mecanism, anticorpul conferă imunitate fătului.

Î. Ce sunt citokinele?

- Citokinele sunt polipeptide mici secretate de mai multe celule ale sistemului imunitar.
- Ele promovează proliferarea și diferențierea celulelor T, precum și a altor celule. Ele joacă, de asemenea, un rol critic în multe procese fiziopatologice, cum ar fi răspunsurile alergice, bolile infecțioase și autoimune, angiogeneza, inflamația , creșterea tumorii și dezvoltarea hematopoietică.
- Acestea pot acționa asupra aceluiași celule, asupra altor celule din jurul celei unde sunt produse sau asupra celulelor prezente la un loc îndepărtat.
- Citokinele au fost denumite pe baza țintei presupuse sau pe baza funcțiilor presupuse. Acele citokine despre care se crede că vizează în primul rând leucocitele sunt denumite interleukine. Cei implicați în chemotaxia celulelor inflamatorii sunt numiți chemokine.
- Citokinele aparțin la patru familii majore: familia a patru fascicule a-helix, familia IL-1, familia IL-17 și kine chimio. O altă citokină importantă este familia TNF.
- Familia a patru pachete a-helix are trei subfamilii fiecare cu mai multe citokine:
 - Subfamilia IL-2: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, factor de stimulare a coloniilor de macrofage granulocite, eritropoietina etc.
 - Subfamilia interferonului: IFN-13 și IFN-a.
 - Subfamilia IL-10: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 și IL-26.
- Toate chemokinele semnalizează prin intermediul a șapte domenii transmembranare și receptori cuplați cu proteina G. Până în prezent, peste 40 de chemokine distincte au fost bine caracterizate. Chemokinele importante includ proteina chimiotactică a granulocitelor 2 (GCP-2), factorul 1 derivat din celulele stromale (SDF-1), peptida activatoare de neutrofile 2 (NAP-2), proteina inflamatorie a macrofagelor 1 (MIP-1), proteina chimioatractantă a monocitelor (MCP-1, MCP-2, MCP-3 și proteina inflamatorie MCP-3, MCP-3 și MCP-4 inflamatorie) RANTES (reglat prin expresie, celule T normale exprimate și secretate).
- Interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2), interferonul (IFN) și TNF sunt grupurile cheie de citokine care îndeplinesc cele mai importante funcții .

Interleukine

- IL-1 este produsă de macrofage. Efectele sale principale sunt febra, eliberarea de neutrofile în măduva osoasă, chemotaxia celulelor T și neutrofilelor, proliferarea celulelor B și producerea de anticorpi și producerea de IL-2 de către celulele T.
- Interleukina-2 (IL-2) stimulează proliferarea celulelor B activate, a celulelor T și a celulelor NK.

Factorul de necroză tumorală-a

- TNF-a este produs de macrofage ca răspuns la infecția cu bacterii și alți microbi. Funcțiile sale sunt:
 - Promovează producția de mai multe citokine, inclusiv IL-1.
 - Îmbunătățește stimularea celulelor T și B și a altor celule ale sistemului imunitar pentru a face un răspuns la provocarea antigenică mai puternic.
 - De asemenea, crește expresia moleculelor MHC clasa I și clasa II și îmbunătățește astfel prezentarea antigenului.
 - Este o citokină antivirală.

- Are proprietăți antitumorale.
- Poate afecta negativ celulele endoteliale care pot produce SDRA, coagulare intravasculară diseminată (DIC) și insuficiență renală acută.

interferoni

- Interferonii includ interferon-alfa (IFN- α), interferon-beta (IFN- β) și interferon-gamma (IFN- γ).
- IFN-urile sunt produse de o gamă largă de celule atunci când sunt atacate de viruși și alți antigeni non-autopatogeni.
- IFN- γ este eliberat în mare parte de celulele T activate.
- Toate IFN-urile acționează în mare măsură în sinergie cu IL-1 și TNF pentru a promova rezistența la atacul patogen.
- IFN-urile promovează expresia moleculelor MHC clasa I și clasa II, îmbunătățind prezentarea antigenică.

Î. Oferiți o scurtă descriere a răspunsului inflamator.

Q. Descrieți reacțanții de fază acută.

Q. Explicați viteza de sedimentare a eritrocitelor.

- Răspunsul inflamator este un răspuns protector al țesuturilor la răni, iritant sau infecții și este necesar pentru a elimina stimulii dăunători, precum și pentru a iniția procesul de vindecare.
- Strâns reglat pentru a preveni răspunsul continuu.
- Clasificat fie ca acut sau cronic.
- Inflamație acută.
 - Răspunsul inițial al organismului la stimuli nocivi.
 - Implică sistemul vascular local, sistemul imunitar și diferite celule din țesutul lezat, ceea ce are ca rezultat infiltrarea - celulelor fagocitare și creșterea enzimelor (de exemplu, ciclo-oxigenază, oxid nitric inducibil) în țesuturi. Acestea au ca rezultat eliberarea de leucotriene, prostaglandine, histamină, kinine și oxid nitric, producând vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare locale. În plus, citokinele precum IL-1, IL-6 și TNF- α produse la locul inflamației au efecte sistemice, inclusiv producerea de reacțanți de fază acută.
 - Inflamația acută se caracterizează prin semne locale clasice de inflamație - umflare, roșeață, durere, căldură și pierderea funcției.
 - Caracteristicile sistemice apar din cauza eliberării de citokine și sunt prezentate mai jos:

SNC <ul style="list-style-type: none"> • Febră, transpirație (datorită modificării punctului de referință hipotalamic) • Durere de cap • Confuzie • anorexie 	Respirator <ul style="list-style-type: none"> • tahipnee
Ficat <ul style="list-style-type: none"> • Sinteza crescută a reacțanților de fază acută 	Endocrin <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea secreției de catecolamine • Creșterea secreției de insulină
Cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • tahicardie • Hipotensiune 	Alții <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea producției de neutrofile • Flushing • Ganglioni limfatici drenați măriți

- Rezultatele inflamației acute:
 - Rezoluție completă.
 - Fibroză.
 - Formarea abcesului.
 - Inflamație cronică.
- Inflamație cronică:
 - Schimbarea progresivă a tipului de celule care sunt prezente la locul inflamației.
 - Caracterizat prin distrugerea și vindecarea simultană a țesutului.
 - Celulele inflamatorii includ limfocitele, macrofagele și celulele plasmatiche.

- Exudarea lichidului nu este semnificativă.
- Poate să apară necroză tisulară continuă.
- Inflamația granulomatoasă apare în contextul unor materiale străine și agenți infecțioși rezistenți la fagocitoză.
- Se observă de obicei în tuberculoză și lepră.

Investigatii

- Leucocitoză, creșterea numărului de trombocite.
- Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) crescută.
- Reactanți sau proteine de fază acută crescute.
- Anemia normocitară și normocromă în inflamația cronică.

Rata de sedimentare a eritrocitelor

- Măsoară rata de cădere a globulelor roșii prin plasmă.
- În mod normal, celulele roșii nu se adună din cauza încărcăturii lor negative respingătoare. Proteinele plasmatică care sunt încărcate pozitiv neutralizează sarcina de suprafață a celulelor roșii. Creșterea proteinelor plasmatică, în special a fibrinogenului, determină agregarea eritrocitelor formând rulouri. Rouleaux au un raport masa/suprafață mai mare decât un singur eritrocit și, prin urmare, cad mai repede, ducând la VSH crescut.
- ESR este crescută în inflamația acută, unde nivelurile reactanților de fază acută sunt crescute. Datorită nivelurilor crescute de fibrinogen, VSH este crescută în timpul sarcinii, bătrâneții și insuficienței renale cronice. De asemenea, crescut în multe alte condiții în care nu există nicio modificare a reactanților de fază acută. De exemplu, VSH este crescută în condițiile asociate cu creșterea imunoglobulinelor monoclonale (mielom multiplu) sau policlonale (infecții cronice). În lupusul eritematos sistemic (LES), VSH este crescută, în timp ce CRP poate fi normală.
- VSH poate fi scăzut dacă proteinele plasmatică sunt scăzute sau dacă morfologia eritrocitară este anormală, făcând astfel imposibilă formarea de rouleaux. Exemplele includ sferocitoza ereditară, anemia cu celule falciforme și anemia microcitară.

Reactanți de fază acută

- Acestea sunt proteine produse de ficat ca răspuns la stimuli inflamatori și joacă un rol important în apărarea gazdei și stimulează repararea și regenerarea.
- Includeți proteina C reactivă, fibrinogen, α-1 antitripsină, haptoglobină, mangan superoxid dismutază, proteine care leagă fierul (ferritină, transferină, lactoferrină), amiloidul seric A și amiloidul seric P.
- În inflamația cronică, aceste proteine pot contribui la dezvoltarea amiloidozei.

Proteina C-reactivă (CRP)

- Nivelurile cresc în 6 ore de la inflamația acută și scad în câteva zile după ce inflamația dispare.
- Prin urmare, măsurarea secvențială este utilă în monitorizarea activității bolii.
- Unele boli inflamatorii sunt asociate cu niveluri normale sau ușor crescute ale CRP. Acestea includ LES, sclerodermia și colita ulceroasă. Cu toate acestea, infecția concomitentă în aceste condiții produce o creștere semnificativă a nivelurilor CRP.

Î. Ce este toleranța? Explicați pe scurt.

- Este un proces fiziologic activ care produce lipsă de răspuns imunologic la o substanță altfel imunogenă. Ea implică atât imunitatea umorală, cât și cea mediată celular.
- Mecanismele posibile sunt:
 - Eliminarea celulelor T și B care reacționează singur.
 - Dezactivarea celulelor T și B care reacționează automat.
 - Prezența celulelor T-supresoare care sunt specifice antigenului.
 - Prezența anticorpilor care modifică auto-antigenul astfel încât nu mai sunt susceptibili la un răspuns imun.
 - Sechestrarea antigenelor.

Q. Descrieți autoimunitatea.

- Indică dezvoltarea reacției imune împotriva auto-antigenelor.
- Mecanismele postulate de autoimunitate sunt:
 - Eșecul suprimării celulelor T și B care reacționează singur.
 - Leziuni tisulare care au ca rezultat eliberarea de antigene sechestrate.

- Leziuni tisulare care modifică structura antigenică.
- Epitop imunologic comun cu un microb și gazda (mimetism molecular).
- Infecția care modifică markerii suprafeței celulare la un individ susceptibil genetic.
- Infecții virale persistente care duc la leziuni mediate de imun datorită prezenței constante a antigenului viral care determină răspunsul imun.
- Scăderea celulelor T-supresoare.

Î. Care sunt diferitele tipuri de reacții imune?

- Reacțiile mediate imunologic sunt de cinci tipuri care pot duce la leziuni tisulare. Ele pot fi rezumate după cum urmează:

Type _____	Prototype disorder	Immune mechanism
I Anaphylactic type or immediate hypersensitivity 'yp'	Anaphylaxis, urticaria, angio-oedema, bronchial asthma	<ul style="list-style-type: none"> • Formation of IgE antibody leading to release of vasoactive amines and other mediators from basophils and mast cells; not all type I reactions are anaphylactic • Very small amounts of an allergen seem to be sufficient to allow interaction and cross-linking of receptor-bound IgE molecules
II Cytotoxic type	Autoimmune haemolytic anaemia, Goodpasture's	<ul style="list-style-type: none"> • Formation of IgG (occasionally IgM) antibodies that bind to antigen on target cell surface (red cells, leucocytes, platelets, etc.) and activate complement system via classical pathway, leading to phagocytosis or lysis of target cell. This reaction is also known as antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)
III Immune complex 'yp'	Serum sickness, Arthus reaction, SLE, Henoch-Schonlein purpura, immune-complex	
IV Cell-mediated (delayed) type	Tuberculosis, transplant rejection	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitised T lymphocytes - release of cytokines, T cell-mediated cytotoxicity; independent of antibody production; reaction appears in 18-24 hours with maximal response at 48-72 hours
V Stimulatory antibody	Graves' disease	

Q. Definiți alergia.

- Alergia este o stare de hipersensibilitate indusă de expunerea la un anumit antigen, în general de mediu. Această substanță antigenică capabilă să producă un răspuns imun mediat de IgE de tip I se numește alergen. Prima doză de expunere alergenă — doza de amorsare — sensibilizează sistemul imunologic (limfocitul B). Expunerile ulterioare — doze șocante — au ca rezultat o activare imunologică dăunătoare și expresia finală a unei „reacții alergice”.
- Reacțiile frecvente includ astmul, rinita, urticaria, angioedemul, eczelele, hipersensibilitatea alimentară și anafilaxia.

Q. Explicați urticaria sau urticaria.

- Formarea de leziuni cutanate „wheal-and-flare” care implică doar porțiunile superficiale ale dermului. Acest lucru are ca rezultat roci circumscrise cu margini eritematoase, înălțate și serpiginoase, cu centrul albiți.
- Dimensiunea leziunilor variază de la un milimetru la câțiva centimetri.
- Aproape întotdeauna pruriginos și durează de obicei de la câteva până la 24 de ore. Când leziunile individuale durează mai mult de 36 până la 48 de ore și lasă hiperpigmentare postinflamatoare sau purpură palpabilă, diagnosticul de vasculită urticariană este mai probabil. Unele

leziuni pot dura câteva săptămâni. Cele care durează până la 6 săptămâni sunt clasificate ca urticarie acută, în timp ce cele care persistă peste 6 săptămâni sunt clasificate ca urticarie cronică.

- Leziunile proaspete pot apărea pe măsură ce cele mai vechi se estompează.
- Poate fi asociat cu dureri de cap, amețeli, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree și artralgie. În cea mai gravă formă, poate fi asociată cu anafilaxie.
- Patogenia implică degranularea mastocitelor, care poate fi indusă de mecanisme imunologice sau non-imunologice și eliberarea ulterioară de histamină și diferite citokine care conduc la edem. Activarea non-imunologică a mastocitelor poate avea loc prin intermediul unor substanțe precum neuropeptidele (de exemplu substanța P), medicamentele (de exemplu morfina, codeina, vancomycin), alimentele (de exemplu cășunile) și mediile de radiocontrast.
- Tipuri de urticarie (pe baza etiopatogenezei):

Imunologic <ul style="list-style-type: none"> • dependent de IgE • Autoimună • Complexul imun mediat • Contact • dependent de complement 	Fizic <ul style="list-style-type: none"> • Dermatografie • Presiune întârziată • Rece • Căldura localizată • colinergic
Non-imunologic <ul style="list-style-type: none"> • Agenți de eliberare directă a mastocitelor • AINS, inhibitori ECA 	Idiopatic

Î. Discuțați caracteristicile clinice și tratamentul angioedemului.

- O reacție mediată de IgE la o varietate de alergeni prezintă un edem bine delimitat care implică straturile mai profunde ale pielii, precum și țesuturile subcutanate și submucoase.
- Poate apărea la orice vârstă, dar afectează cel mai frecvent adulții tineri.
- Angioedemul acut durează până la 6 săptămâni; angioedem cronic peste 6 săptămâni.
- Majoritatea cazurilor sunt idiopatice. Poate apărea din cauza înțepăturii de insecte, reacții la medicamente, alergii alimentare și expunere la alte produse biologice. Poate apărea și datorită eliberării directe a histaminei din mastocitele. Rareori, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) pot provoca angioedem.
- Angioedemul ereditar, o tulburare autozomal dominantă, se datorează deficienței producției de inhibitor de CI-esteraza, o proteină a complementului care inhibă activarea spontană a căii clasice a complementului. Angioedemul apare fie spontan, fie în urma unei infecții sau leziuni, în special leziuni dentare. Debutul este de obicei în copilărie timpurie, dar poate începe și la vârsta adultă. Atacurile se agravează la pubertate și de obicei scad ca frecvență și severitate după vârsta de 50 de ani și pot chiar să dispară total. Diagnosticul confirmat de niveluri scăzute de inhibitor de CI-esterază (în 85% cazuri) sau disfuncțional inhibitor de CI-esterază (în 15% cazuri). Nivelurile C4 sunt, de asemenea, scăzute, în timp ce nivelurile Clq sunt normale.
- Deficitul dobândit de inhibitor de CI-esteraza se poate prezenta foarte asemănător cu angioedemul ereditar, dar debutul are loc în deceniile a cincea și a șasea de viață. Atât nivelurile de inhibitor de CI-esteraza, cât și de Clq sunt scăzute. Poate apărea cu limfomul cu celule B, mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom și leucemia limfocitară cronică.
- Inhibitorii ECA produc de obicei angioedem din cauza nivelurilor crescute de bradikinină. Cele mai multe cazuri apar în decurs de 3 săptămâni de la începerea tratamentului, dar pot apărea în orice moment în timpul tratamentului. De obicei afectează fața și mucoasa bucală și poate provoca dificultăți grave de respirație.

Caracteristici clinice

- Se prezintă cu umflătură bine definită, fără stropire, de obicei nepruriginoasă.
- La o mare proporție de pacienți, este asociată cu leziuni urticariene.
- Poate implica orice zonă a corpului și poate apărea ca leziuni unice sau multiple. În mod caracteristic, sunt implicate zonele periorbitale, perilabiale și genitale.
- Implicarea limbii și a faringelui poate produce disfagie.
- Stridor, răgușeală, disfagie și salivare indică compromis iminent al căilor respiratorii.
- Angioedemul intestinal poate produce dureri abdominale severe.

Tratament

- Îndepărtați agentul ofensator, dacă este posibil.
- Controlați un atac acut cu epinefrină.
- Se administrează doze mari de antihistaminice pentru controlul leziunilor, de exemplu difenhidramină în doză de 50 mg de patru ori pe zi.
- Observați pacientul pentru orice semn de obstrucție a căilor respiratorii. Gestionați pacienții cu caracteristici de obstrucție a căilor respiratorii într-un mod similar cu cei cu anafilaxie.
- La pacienții cu angioedem cronic care nu răspund la antihistaminice utilizate în doze maxime, se pot lua în considerare glucocorticosteroizi și alți agenți imunomodulatori (de exemplu metotrexat, ciclosporină și imunoglobuline intravenoase).
- În timpul atacurilor severe de angio-edem ereditar, plasma proaspătă congelată (sau concentratul de inhibitor de Cl-esterază derivat din plasmă) salvează vieți, deoarece furnizează inhibitor de Cl-esterază. Inhibitorul recombinant de Cl-esteraza este disponibil în unele țări și este utilizat atât pentru tratament, cât și pentru profilaxie. Ecallantida, un inhibitor al kalikreinei și icatibantul, un antagonist al receptorului bradikininei, sunt de asemenea aprobate pentru tratamentul atacului acut. Antihistaminicele și steroizii nu sunt eficiente. Danazolul este util pentru prevenirea episoadelor de angioedem ereditar.

Î. Ce sunt reacțiile anafilactice?**Q. Discutați pe scurt despre reacția anafilactoidă.**

- Reacția anafilactică este un exemplu prototip al unei reacții imunologice de hipersensibilitate de tip I care este mediată de IgE.
 - Este necesară sensibilizarea prealabilă la antigenul incitator, fie singur, fie în combinație cu o haptенă. Acest eveniment inițial are ca rezultat sinteza IgE specifice, care se atașează de mastocite și bazofile. Expunerea ulterioară la antigen produce degranularea indusă de IgE a mastocitelor și bazofilelor, ducând la eliberarea unui număr de substanțe active. Acestea includ:
 - histamina
 - Leucotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄)
 - Prostaglandine
 - ECF-A (factorul chemotactic al eozinofilului de anafilaxie)
 - Kinins
 - NC F (factor chemotactic neutrofil)
 - Factorul de activare a trombocitelor
 - heparină.
 - Eliberarea acestor mediatori ai inflamației este responsabilă de patogeneza unei reacții anafilactice.
 - Alergenii comuni care pot produce anafilaxie (sau angioedem) sunt prezentați mai jos:
-

Droguri

- Antibiotice (peniciline, cefalosporine, tetraciline, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicină, nitrofurantoină)
- Agenți chimioterapeutici
- Insulinele
- Vitamina B1 și acid folic
- Diuretice și 3-blocante
- Agenți anestezici intravenosi (suxametoniu, propofol)

Agenți biologici

- Sângele și componentele sale
- Antitoxine tetanos, rabie și difteric
- Globulină antitimocitară
- Vaccinuri

Proteinele

- Alimente (arahide, pește, ouă, lapte, produse din soia)
- Conservanți precum sulfiții
- Aditivi alimentari (aspartam, glutamat monosodic)

Înțepături și înțepături de insecte

- Miere de albine
 - viespi
-

- Reacțiile anafilactice au 3 modele de bază: reacții unifazice, bifazice și prelungite.
 - O reacție unifazică apare ca o reacție izolată care produce semne și simptome, de obicei, în decurs de 30 de minute de la expunerea la un alergen ofensator și se rezolvă de obicei în 1-2 ore.
 - În reacția bifazică, reacția inițială este urmată de apariția celui de-al doilea val de simptome după rezolvarea (spontan sau cu tratament) a primei faze. Majoritatea reacțiilor bifazice apar în decurs de 8 ore de la primele simptome.
 - O reacție prelungită poate dura o perioadă prelungită de timp.
- Reacțiile anafilactice (reacții pseudo-alergice) nu se pot distinge de reacțiile anafilactice. Cu toate acestea, aceste reacții implică anticorpi IgG și IgM și nu anticorpi IgE. Acești anticorpi activează sistemul complementului prin calea clasică care are ca rezultat formarea complementelor activate. Mai mult, poate exista eliberare directă de mediatori preformați din mastocite și bazofile. Reacția poate apărea la prima expunere la un agent. Reacțiile de contrast radiografic sunt de obicei reacții anafilactice. Alte cauze ale reacției anafilactice includ utilizarea de opiacee, aspirina, vancomicină, expansii plasmatici și chinolone, expunerea la frig și exerciții fizice.
- În câteva minute până la ore de la expunerea la antigenic, pot apărea următoarele simptome clinice din cauza anafilaxiei.

Mucocutanat

- Prurit
- Flushing
- Urticarie
- Angioedem
- Injecție conjunctivală

Respirator

- Bronhospasm care duce la senzație de constricție în piept, dispnee și respirație șuierătoare
- Edem laringian rezultând stridor
- Edem pulmonar

Gastrointestinal

- Nausea, vomiting
- Abdominal cramps
- Diarrhoea

Cardiovascular

- Tachycardia
- Hypotension
- Arrhythmias
- Shock and collapse

• Înțepături de insecte:

- Viespile galbene nu își pierd înțepătura și locul înțepăturii se infectează frecvent. Pe de altă parte, albinele își pierd înțepătura care poate fi implantat la locul unei înțepături.
- Caracteristicile clinice ale anafilaxiei induse de înțepătura de insecte sunt similare cu cele produse de alte cauze.
- Cea mai frecventă reacție la înțepăturile de insecte este reacția locală (eritem, mâncărime, durere și umflare). Înțepăturile multiple (50-100 simultan) pot produce reacții toxice sub formă de greață, vărsături, diaree, amețeală și sincopă, dar fără urticarie, bronhospasm și angioedem.
- Ocazional, se observă și caracteristici hematologice, renale și neurologice după înțepătura de insectă, dar acestea nu sunt legate de reacțiile mediate de IgE.
- Reacția întârziată poate apărea în trei forme: reacție întârziată precoce (urticarie, artrită și edem de pedală) în 6-24 de ore, reacție în 24-72 de ore (erupție cutanată și urticarie) și boală serică după 10-14 zile.

Diagnostic

- Cu alergen necunoscut sau cu debut acut al bolii cu:
 - Dezvoltarea caracteristicilor mucocutanate cu una dintre următoarele:
 - Compromisul respirator
 - Scăderea tensiunii arteriale sau disfuncția organelor terminale (de exemplu colaps, sincopă, incontinență)
- După expunerea la alergenul probabil, apariția rapidă a ::::2 din:
 - Dezvoltarea caracteristicilor mucocutanate
 - Compromisul respirator
 - Scăderea tensiunii arteriale sau disfuncția organelor terminale (de exemplu colaps, sincopă, incontinență)
 - Caracteristici gastrointestinale persistente
- După expunerea la alergen cunoscut:
 - Scăderea rapidă a tensiunii arteriale

Tratament

- Epinefrina este primul tratament care se administrează pacienților cu anafilaxie. Se administrează intramuscular 0,2-0,5 mL dintr-o soluție de epinefrină 1:1000 (partea laterală a coapsei) și se repetă la intervale de 5-10 minute dacă răspunsul este inadecvat. În cazurile severe, 1 din 1:100.000 de soluție se administrează intravenos timp de 2-10 minute.
- linia IV.
- Oxigen 4-6 L/minut.
- Intubație endotraheală sau traheostomie cu ventilație intermitentă cu presiune pozitivă, dacă edemul laringian este sever și pacientul prezintă semne de asfixie și hipoxemie.
- Hipotensiunea arterială este gestionată cu lichide intravenoase și, dacă este necesar, cu dopamină.
- Bronhodilatatoare - salbutamol nebulizat.
- Glucagon pentru pacienții care iau 13-blocante.
- Hidrocortizon 200 mg IV stat (nu este eficient pentru evenimentul acut, deoarece durează 4 ore pentru a acționa; dar poate fi luat în considerare pentru bronhospasm persistent și hipotensiune arterială).
- Difenhidramină (blocant H₁), 50-80 mg IM/IV.
- Ranitidină (blocant H₂), 50 mg IV

Î. Ce se înțelege prin boala serului?

- Aceasta este o reacție imună de hipersensibilitate de tip HI în care IgG este produsă ca răspuns la injectarea de antigen străin în cantități mari. Acestea formează complexe imune solubile care duc la febră, vasculită, glomerulonefrită, artrită și afectare cardiacă. La locul local de injectare, ar exista urticarie și mărirea ganglionilor limfatici. Aceasta este o boală mediată de depunerea complexului imun.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul DRESS

- Sindromul DRESS (reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice) este o reacție adversă care poate pune viața în pericol la un număr de medicamente.
- Cauzele comune includ fenitoina, carbamazepina, sulfonamidele și fenobarbitalul. Imunosupresia poate predispute indivizii să dezvolte această afecțiune, în special atunci când este însoțită de o infecție primară sau reactivare a infecției cu herpesvirus uman-6.
- Se prezintă ca erupție cutanată morbiliformă cu febră, limfadenopatii, anomalii hematologice și manifestări multiorganice (de ex. anomalii hepatice, renale, pulmonare, cardiace, neurologice, gastrointestinale și endocrine). Febra precede în general erupțiile cutanate cu câteva zile, cu temperaturi cuprinse între 38 °C și 40 °C și poate dura câteva săptămâni.
- Apare la aproximativ 2 până la 6 săptămâni după inițierea unui medicament.
- Limfocitoză atipică. Leucocitoza apare în 90%, în timp ce eozinofilia în 50%.
- Mortalitatea este de aproximativ 10% și se datorează de obicei insuficienței hepatice fulminante.
- Tratamentul este de susținere și utilizarea corticosteroizilor

Î. Explicați sistemul HLA.

- Sistemul HLA joacă un rol central în recunoașterea intercelulară și discriminarea dintre sine și non-sine.
- Termenul „respingere de țesut” connotă o reacție imună de tip IV care duce la distrugerea unui transplant de către un receptor care nu este identic genetic cu donatorul. Aici sistemul limfoid receptor recunoaște antigenele străine (non-auto) în țesutul donor. Acești antigeni de suprafață celulară care provoacă respingerea transplanturilor sunt numiți antigenul leucocitar uman (HLA). Genele care codifică HLA se numesc gene HLA sau gene de histocompatibilitate.
- Genele HLA sunt grupate și localizate pe brațul scurt al cromozomului 6, identificat ca complex HLA sau complex major de histocompatibilitate (MHC). MHC este un termen general folosit pentru toate speciile.
- Genele HLA codifică glicoproteinele de suprafață celulară numite HLA sau antigene leucocitare umane.
- Genele HLA care sunt implicate în răspunsul imun se împart în două clase principale: clasa I și clasa II.

Genele clasa I

- Trei gene comune de clasă I sunt HLA-A, B și C. Aceste gene produc molecule de clasă I sau antigene care sunt exprimate de majoritatea celulelor somatice. Moleculele de clasă I interacționează cu celulele T CD8+ în timpul prezentării antigenului și, prin urmare, sunt implicate în principal în declanșarea reacțiilor citotoxice. Deoarece această clasă de molecule este prezentă pe toate celulele nucleate, aproape toate celulele se pot prezenta la celulele citotoxice.

Genele clasa a II-a

- Genele de clasa II sunt HLA-D cu mai multe familii (DR, DQ și DP sunt cele majore). Aceste gene sunt exprimate de un subgrup de celule imune cunoscute sub numele de APC care includ celule B, celule T activate, macrofage și celule dendritice. În prezența IFN- γ , alte celule pot exprima, de asemenea, antigene de clasa II. Antigenii de clasa II legați cu moleculele CD4 în timpul prezentării antigenului și reacției induse de celulele care poartă această clasă de molecule sunt de tip helper.

Alte gene

- Pe lângă genele de clasa I și clasa II, un alt grup de gene, adică clasa III este prezent între regiunile de clasa I și clasa II. Genele de clasa III includ gene pentru TNF- α , TNF-13, componentele complementului C2, C4 și Bf și enzima 21-hidroxilază. Acestea sunt gene non-HLA.

Genele HLA și funcțiile imune

- Funcția principală a ambelor clase de gene este de a prezenta celulelor T peptide derivate din patogeni. Antigenul trebuie să fie prezentat celulelor T ca un fragment peptidic în canalul moleculelor HLA de pe APC. Antigenul liber nu va avea efect. Antigenul exprimat cu clasa I este endogen, adică moleculele sunt produse în interiorul celulei, cum ar fi proteinele virale și antigenele tumorale. Pe de altă parte, celulele care poartă molecule de clasa II preiau antigenul exogen prin endocitoză și îl degradează intracelular. Antigenul procesat este apoi re-exprimit pe suprafața celulei cu molecule de clasa II.

Semnificația sistemului HLA

- Tiparea HLA este o condiție prealabilă în selectarea combinațiilor adecvate de donator și primitor pentru transplant.
- Reglarea interacțiunii celule la celulă în răspunsul imun (genele Ir de răspuns imun).
- Rol în apărarea gazdei împotriva infecțiilor virale.
- Asocierea HLA cu boala, de exemplu, persoanele care posedă antigenul HLA-B27 au un risc de 87 de ori mai mare de a dezvolta spondilită anchilozantă decât indivizii cărora le lipsește acest antigen. Prin urmare, genele HLA sunt legate de susceptibilitatea bolii.

Î. Ce este sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)? Discutați stadializarea, etiologia, transmiterea, manifestările clinice, diagnosticul de laborator și managementul.

- La nivel mondial, peste 33 de milioane de persoane sunt seropozitive pentru virusul imunodeficienței umane (HIV).
- În India, numărul estimat de cazuri HIV pozitive este de 2,089 milioane. A existat o reducere generală de 57% a noilor infecții anuale cu HIV în rândul populației adulte de la 2,74 lakh în 2000 la 1,16 lakh în 2011.
- Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) este cauzat de un retrovirus uman ARN monocatenar cunoscut sub numele de virusul imunodeficienței umane. Posedă ADN polimeraza dependentă de ARN [enzima transcriptază inversă (RT)].

Definiție și punere în scenă

- O persoană infectată cu HIV este cunoscută ca persoană infectată cu HIV.
- SIDA este definită ca diagnosticul clinic (prezumtiv sau definitiv) al oricărei afecțiuni din stadiul 4 (definit mai jos) cu infecție HIV confirmată.

Stadializarea clinică a infecției cu HIV a OMS

Stadiul clinic 1	Asimptomatic Limfadenopatie generalizată persistentă
Stadiul clinic 2	Pierdere în greutate moderată inexplicabilă (<10% din corpul presupus sau măsurat greutate) Infecții recurente ale tractului respirator (sinuzită, amigdalită, otita medie, faringită) Herpes zoster Cheilita unghiulară Ulcerație orală recurentă Dermatita seboreică

Stadiul clinic 3	<p>Infecții fungice ale unghiilor</p> <p>Pierdere în greutate severă inexplicabilă (>10% din greutatea corporală presupusă sau măsurată)</p> <p>Diaree cronică inexplicabilă pentru mai mult de o lună</p> <p>Febră persistentă inexplicabilă (peste 37,6°C intermitentă sau constantă timp de > 1 lună)</p> <p>Candidoză orală persistentă</p> <p>Leucoplazie orală păroasă</p> <p>Tuberculoză pulmonară</p> <p>Infecții bacteriene severe</p> <p>Stomatita ulcerativa acuta necrozanta, gingivita sau parodontita</p> <p>Anemie inexplicabilă (<8 g/dL), neutropenie (<500/pL) sau trombocitopenie cronică (<50.000/pL)</p>
Stadiul clinic 4	<p>sindromul de epuizare HIV</p> <p>Pneumonie cu <i>Pneumocystis</i></p> <p>Pneumonie bacteriană severă recurentă</p> <p>Infecție cronică cu herpes simplex</p> <p>Candidoza esofagiană</p> <p>Tuberculoza extrapulmonară</p> <p>sarcomul lui Kaposi</p> <p>Infecția cu citomegalovirus</p> <p>Toxoplasmoza sistemului nervos central</p> <p>encefalopatie HIV</p> <p>Criptococoză extrapulmonară, inclusiv meningită</p> <p>Infecție micobacteriană netuberculoasă diseminată</p> <p>Leucoencefalopatie multifocală progresivă</p> <p>Criptosporidioza cronică (cu diaree)</p> <p>Isosporiaza cronică</p> <p>Micoză diseminată (coccidiomicoză sau histoplasmoză)</p> <p>Bacteremia Salmonella non-tifoidă recurentă</p> <p>Limfom (cerebral sau cu celule B non-Hodgkin) sau alte tumori solide asociate HIV</p> <p>Carcinom cervical invaziv</p> <p>Leishmanioză diseminată atipică</p>

Etiologie

- Retrovirusurile umane aparțin la două grupe distincte: virusii limfotropi umani T (HTLV-I și HTLV-II) și virusurile imunodeficienței umane (HIV-1 și HIV-2).
- HIV are o structură icosaedrică care conține numeroase vârfuri externe formate de două proteine majore ale anvelopei, gp120 și gp41.
- HIV-1 cuprinde mai multe subtipuri cu distribuție geografică diferită.
- Există două grupe de HIV-1: grupul M (major) și grupul O (outlier). Grupul M cuprinde nouă subtipuri sau clade desemnate A, B, C, D, F, G, H, J și K, precum și patru forme recombinante circulante majore (AE sau pur și simplu E, AG, AGI și AB). Subtipul C este clada majoră a HIV în India.
- ARN HIV are trei gene structurale: *gag*, *pol* și *env*.
 - Gena *gag* codifică proteinele structurale ale miezului (p24 etc.).
 - Gena *env* codifică glicoproteinele învelișului viral, gp120 și gp41.
 - Gena *pol* codifică enzime cruciale pentru replicarea virală. Acestea sunt RT care transformă ARN-ul viral în ADN, proteaza care scindează Gag-ul mare și precursori ai proteinei Pol în componentele lor.

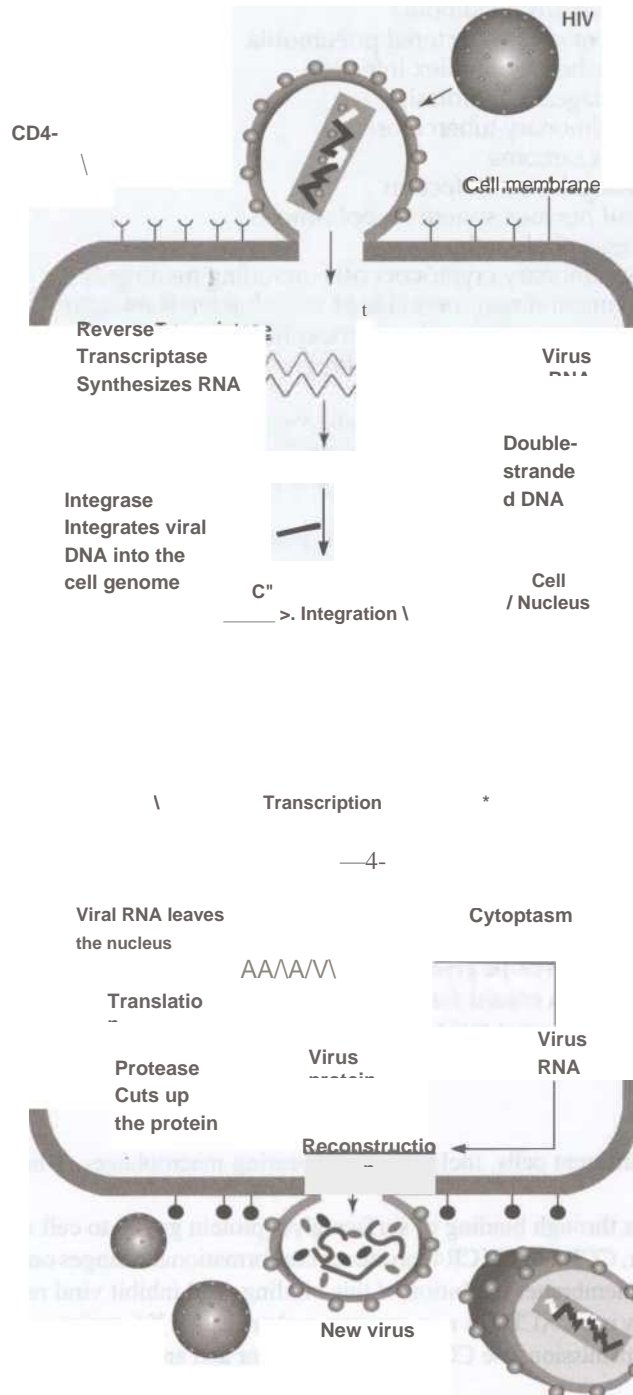
Ciclul de replicare al HIV

- HIV poate infecta o serie de celule diferite, inclusiv macrofage purtătoare de CD4, limfocite T-helper și celule dendritice din gazdă.
- HIV se atașează de celulele țintă prin legarea glicoproteinei de suprafață gp120 la moleculele CD4 de suprafață celulară.
- Legarea la un alt co-receptor, CCR5 sau CXCR4, produce modificări conformaționale pe suprafața virală expunând gp41 care îi permite să fuzioneze cu membrana celulară. Inhibarea acestei legături va inhiba replicarea virală.

- Tulpinile HIV tropicale cu celule T folosesc în principal CXCR4 ca co-receptor și sunt numite tulpini X4, în timp ce tulpinile macrofage-tropice responsabile de transmiterea de la gazdă la gazdă folosesc CCR5 ca co-receptor și sunt denumite tulpini R5.
Rolul semnificativ

al CCR5 în acest proces este confirmat de observația că indivizii homozigoți pentru mutațiile din gena CCR5 sunt rezistenți la infecția cu HIV1.

- După ce virusul invadează un macrofag sau un limfocit T, enzima RT inițiază copiarea ARN-ului viral în ADN monocatenar și apoi se creează o copie complementară a ADN-ului producând un ADN dublu catenar.
- ADN-ul viral migrează și intră în nucleul celulei gazdă și se integrează în ADN-ul celular cu ajutorul enzimei integraza. Provirusul poate rămâne apoi latent sau activ, generând produse pentru generarea de noi virioni.
- Transcrierea și traducerea ADN-ului viral produce ARN viral. Genele HIV, *gag* și *pol*, produc polipeptide mari. Înainte de înmugurirea virusului, aceste polipeptide sunt supuse procesării de către enzima protează.
- Odată ce infecția este sistemică, HIV țintește de preferință limfocitele T cu memorie CCR5/CD4 din tractul gastrointestinal, un element crucial în apărarea gazdei în intestin.



Transmitere

Căile de transmitere a HIV

Parenteral <ul style="list-style-type: none"> • Transfuzie de sânge și produse din sânge • Partajarea acelor (inclusiv consumatorii de droguri intravenoase) • Leziuni înțepate de ac • Injecții cu ace sterile • Stropire de fluide corporale pe mucoasa (gura, nasul și ochii) 	Sexual <ul style="list-style-type: none"> • Homosexuali • Heterosexuali perinatal <ul style="list-style-type: none"> • Transmiterea verticală de la mamă la făt • Peripartum • Alăptarea
--	---

Căi care nu sunt implicate în transmiterea HIV

- Contact personal strâns, inclusiv sărutul
- Contact casnic
- Contact la școală, piscină
- Împărtășirea ustensilelor și mușcături de insecte

Manifestări clinice ale HIV/SIDA

- Seroconversia are loc în decurs de 3 săptămâni până la 3 luni de la expunere.

Spectrul infecției HIV/SIDA

- Boala acută de seroconversie
- Transport viral asimptomatic (cu sau fără imunitate anormală mediată celular)
- Limfadenopatie generalizată persistentă
- Complex legat de SIDA (cunoscut și sub denumirea de tulburări neurocognitive asociate cu HIV - MÂINI) și boala constituțională HIV
- Infecții oportuniste
- Afecțiuni maligne

Seroconversie acută

- În aproximativ 15% din cazurile de dobândire a infecției cu HIV, o boală virală acută se dezvoltă la aproximativ 6 săptămâni de la expunere.

Caracteristici clinice și de laborator

Caracteristici clinice	Caracteristici de laborator
<ul style="list-style-type: none"> • Febră • Oboseală • Faringită • Durere de cap • Mialgie/artralgie • Urticarie, erupție cutanată • Limfadenopatie • Meningită aseptică, encefalită, paralizii ale nervilor cranieni 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenie • Creșterea enzimelor hepatice

Această boală este autolimitată și durează 2-3 săptămâni.

De obicei, persoana se află în „perioada fereastră” și, prin urmare, seronegativă, dar în timpul fazei de recuperare, testul anticorpilor HIV devine adesea pozitiv.

- Când diagnosticul nu este pus în faza acută, acesta este adesea amânat cu ani de zile până la dezvoltarea infecțiilor oportuniste.
- Diagnosticul poate fi pus prin teste de amplificare a acidului nucleic care detectează materialul genetic viral din probele pacientului. O altă metodă este detectarea antigenului p24.
- Nu este clar dacă ART este necesar în această etapă. Orientările actuale recomandă inițierea ART în acest moment pentru a păstra funcția imunitară și a reduce infecțiozitatea; cu toate acestea, clinicienii ar trebui să evalueze gradul de pregătire al pacientului, inclusiv aderarea, înainte de a începe terapia.

Stadiul purtător asimptomatic

- Individul este asimptomatic, dar este potențial infecțios pentru alții.
- Această etapă poate dura 5-10 ani.
- Anomaliile de laborator pot include anemie, leucopenie, limfopenie, scăderea numărului de CD4+ și anergie cutanată.

Limfadenopatie generalizată persistentă (PGL)

- Deși sunt asimptomatici, unii purtători **de HIV** dezvoltă PGL.
- Se caracterizează prin mărirea ganglionilor limfatici la două sau mai multe locuri extrainghinale care sunt necontigue care persistă mai mult de 3 luni în absența oricărei alte boli. Ganglionii limfatici au o dimensiune mai mare de 1 cm.
- Biopsia relevă hiperplazie limfoidă nespecifică.

Complexul legat de boala constituțională și SIDA (ARC) HIV

- Într-o medie de 7-8 ani, uneori mai devreme (în special la copii), pacienții dezvoltă diaree severă, transpirații nocturne, febră și scădere în greutate. Acesta este cunoscut sub numele de ARC și anunță debutul fazei terminale a infecției **cu HIV**.
- ARC este diagnosticat la un pacient care are cel puțin două dintre următoarele simptome și semne clinice, împreună cu două sau mai multe caracteristici anormale de laborator care persistă mai mult de 3 luni:
 - Febră mai mare de 38 ° C (intermitentă sau continuă).
 - Pierdere în greutate de peste 10% din greutatea corporală.
 - PGL.
 - Diaree.
 - Oboseală și transpirații nocturne.
 - Limfopenie, leucopenie și trombocitopenie.
 - Celulele ajutoare reduse.
 - Anergie cutanată.
- Starea ARC cu infecții oportuniste minore, cum ar fi candidoza orală, este cunoscută ca boală constituțională.

SIDA deplin

- În câteva luni de la apariția caracteristicilor ARC, numărul de CD4+ scade sub 500/mm³ și pacientul dezvoltă o serie de infecții și cancere care pun viața în pericol. De asemenea, pacientul poate dezvolta mai multe caracteristici neurologice. Caracteristicile clinice ale SIDA complet pot fi clasificate în anumite modele bine definite (descrise mai jos).

Lista infecțiilor și cancerelor importante în SIDA

Infecții	Cancere
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pneumocystis jirovecii</i> • <i>Candida</i> • <i>Criptococ</i> • <i>Toxoplasma</i> • Micobacterii tipice/atipice • Amebiaza 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcomul Kaposi • Limfom cu celule B al creierului • Altele

Relația dintre numărul de celule CD4+ și bolile frecvente la pacienții **cu HIV**

Număr de CD4+	boli
• 200-350/pL	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes simplex • Tuberculoză • Afte bucal și vaginal • Herpes zoster
• 100-200/pL	<ul style="list-style-type: none"> • pneumonie <i>cu Pneumocystis jiroveci</i> • Esofagita <i>candida</i>
• 50-100/pL	<ul style="list-style-type: none"> • Meningita criptococică • demență SIDA • Encefalita toxoplasmatică
• <50/pL	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencefalopatie multifocală progresivă • Complexul <i>Mycobacterium avium</i> • Infecția cu citomegalovirus

Boli pulmonare

- La un pacient cu SIDA, trei cauze frecvente de afectare pulmonară sunt tuberculoza, pneumonia bacteriană și pneumonia *cu Pneumocystis jirovecii* (PCP). Alte cauze de implicare pulmonară includ CMV, toxoplasma și infecții fungice și sarcomul Kaposi.
- Tuberculoza implică, în general, lobii inferiori ai plămânilor, iar cavitația este mai puțin frecventă.
- Prezentarea pneumoniei bacteriene este similară cu cea a persoanelor imunocompetente.

Infecția cu *Pneumocystis jiroveci*

- *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*) este o ciupercă.
- Trei etape ale ciclului de viață: chisturi, trofozoizi (chistul exterior) și sporozoiți (chistul interior). Argintul Methenamine colorează peretele chistului, în timp ce colorația Giemsa este luată de peretele trofozoiților și sporozoiților. Trofozoizii sunt din abundență în plămâni.

Caracteristici clinice

- PCP (*Pneumocystis pneumonia*) se prezintă cu debut subacut de dispnee progresivă, febră și tuse neproductivă care duc treptat la detresă respiratorie și cianoză. Debutul acut este mai puțin frecvent. Examinarea relevă crepitații; constatările de consolidare sunt neobișnuite.
- Pot fi implicate locuri extrapulmonare care includ pielea, meningele, creierul, ochii, inima, ficatul, splina și rinichii.

Diagnostic

- Gaze din sângele arterial:
 - În cazuri ușoare, oxigenul arterial din aerul camerei (pO_2) >70 mmHg sau diferența alveolo-arterială $0.2 < 35$ mmHg.
 - În cazuri moderate până la severe, $pO_2 < 70$ mmHg sau diferență 0.2 alveolo-arterială >35 mmHg.
- Radiografia toracică arată un aspect de sticlă șlefuită sau infiltrate bilaterale, dar la unii pacienți poate fi normală.
- Modelele neobișnuite la radiografie includ umbre nodulare, leziuni chistice, pneumotorax, consolidare lobară și implicare apicală (la pacienții cu profilaxie cu amfinidină). Revărsatul pleural, cavitația și limfadenopatia mediastinală sunt rare.
- Scurm prezintă niveluri crescute de LDH.
- Funcțiile pulmonare prezintă un model restrictiv cu capacitate de difuzie redusă.
- Piept CT prezintă aspect de sticlă șlefuită.
- Scanarea cu galiu-67 arată o captare difuză chiar și atunci când radiografia este normală.
- Diagnosticul se stabilește prin examinarea sputei (expectorată spontan sau indusă de nebulizarea salină hipertonică). Alte moduri includ lavaj bronșic și biopsie transbronșică.

management

- Medicamentul de elecție este combinația trimetoprim/sulfametoxazol timp de 21 de zile.

Mild cases

- Trimethoprim 5 mg/kg 6 hourly + sulphamethoxazole 25 mg/kg 6 hourly orally OR
- Trimethoprim 5 mg/kg 6 hourly + dapsone 2 mg/day OR
- Pentamidine 4 mg/kg/day IV OR
- Atovaquone 750 mg tid

Cazuri moderate până la severe (PaO₂ < 70 mmHg)

- Trimetoprim 5 mg/kg 6 ore + sulfametoxazol 25 mg/kg 6 ore IV SAU
- Pentamidină 4 mg/kg/zi IV SAU
- Clindamicină (600 mg o dată pe zi) + primachină (30 mg o dată pe zi)
- În toate cazurile, adăugați prednisolon 40 mg bid timp de 5 zile, apoi 40 mg/zi timp de 5 zile și apoi 20 mg/zi timp de 11 zile

Profilaxie

- Profilaxia primară este indicată la pacienții cu număr de celule CD4 <200/rnm³ sau dacă există antecedente de candidoză orofaringiană. Profilaxia secundară este indicată la toți pacienții care și-au revenit după PCP.
 - Trimetoprim 160 mg + sulfametoxazol 800 mg/zi, adică un comprimat cu o singură concentrație pe zi (TMP-SMX) la o doză de un comprimat cu două concentrații pe zi conferă și protecție încrucișată împotriva toxoplasmozei) SAU
 - Pentamidină aerosolizată 300 mg o dată pe lună SAU
 - Dapsona 50 mg bid.
 - Altele includ atovaquone (1500 mg od) sau dapsona (200 mg) plus pirimetamina (75 mg) plus leucovorin (25 mg), toate o dată pe săptămână.

Boli gastrointestinale*Cauzele diareei*

Infecții	legate de HIV
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Salmonella</i> • <i>Shigella</i> • <i>Campylobacter</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Cryptosporidium</i> • <i>Giardia</i> • <i>Isospora</i> • <i>Microsporidium</i> • <i>Entamoeba histolytica</i> • CMV • Complexul <i>Mycobacterium avium</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV invadează epiteliul intestinal
	GI malignități <ul style="list-style-type: none"> • Limfom • sarcomul lui Kaposi

- Infecția acută cu diverși agenți bacterieni produce de obicei dureri abdominale, febră, diaree și scaune cu sânge.
- Se recomandă antibioticoterapie standard; totuși, pacienții cu SIDA au mai multe șanse de a avea o boală prelungită și de a suferi recidive.
- Infecțiile cu protozoare, CMV și micobacteriene tind să producă diaree prelungită și dezechilibru hidroelectrolitic.
- ART este indicat la toți pacienții cu infecții oportuniste, inclusiv infecții cu cryptosporidium, microsporidium și isospora, deoarece restaurarea imunității duce adesea la eradicarea infecțiilor. Nitazoxanida este tratamentul de elecție pentru infecția cu *Cryptosporidium*. TMP-SMX este agentul antimicrobian de alegere pentru tratamentul isosporiei.

Esofagita

- Esofagita este întâlnită la 90% dintre pacienții cu SIDA. De obicei se datorează virusului *Candida*, CMV și *Herpes simplex*.

Boli mucocutanate

- Acestea includ candidoza, verucile, moluscum contagiosum, herpes simplex, varicela-zoster și sarcomul Kaposi.
- Sarcomul Kaposi se prezintă ca leziuni cutanate roșii sau violete, plate sau în relief. Implicarea ganglionilor limfatici, a mucoasei bucale și a viscerelor este destul de frecventă.

Boli neurologice

Meningita acuta

- În timpul seroconversiei acute, invazia SNC apare în peste 90% din cazuri. Spectrul clinic variază de la o pleocitoză silențioasă a LCR, meningită aseptică, un sindrom asemănător mononucleozei infecțioase, paralizii multiple ale nervilor cranieni până la encefalopatie acută. LCR prezintă limfocitoză împreună cu proteine crescute (<200 mg/dL). CT este normal și recuperarea este de obicei completă.

Complexul de demență SIDA (ADC) sau tulburări neurocognitive asociate HIV (HAND-uri)

- Precedă diagnosticul de SIDA în aproximativ 25% din cazuri și poate apărea în orice stadiu al **SIDA**.
- Include trei categorii: tulburare neurocognitivă asimptomatică, tulburare neurocognitivă ușoară (**MND**) și demență asociată cu HIV (**HAD**).

Mielopatie vacuolară

- Acesta implică substanța albă a coloanelor laterale și posterioare ale măduvei spinării, rezultând parapareză spastică și ataxie senzorială. Debutul este subacut.

Infecții virale

- Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este cauzată de virusul poliomului [virus JC (JCV)] și se caracterizează prin anomalii neurologice focale, inclusiv orbire, afazie, hemipareză și ataxie, care progresează la senzorial alterat și deces în decurs de 6 luni. Natura focală sau multifocală a LMP este responsabilă pentru simptome și semne focale distincte, mai degrabă decât pentru o encefalopatie sau demență mai difuză. Scanarea CT evidențiază leziuni hipodense focale neamplificate. RMN-ul confirmă leziuni distincte ale substanței albe în zone ale creierului care răspund la clinice. Deficite. Confirmarea este prin PCR pentru a identifica ADN-ul JCV în LCR. Tratamentul este în principal prin începerea ART.
- Encefalita herpes simplex poate avea un debut insidios în comparație cu o gazdă imunocompetentă. În ciuda tratamentului cu aciclovir, prognosticul este prost.
- Herpesul zoster poate produce, de asemenea, mielita sau radiculita.
- Citomegalovirusul se poate prezenta cu encefalită lent progresivă sau cu mielită și retinită (hemoragie retiniană care duce la orbire). Alte caracteristici includ colita și esofagită. Tratamentul implică utilizarea pe tot parcursul vieții de ganciclovir (sau valganciclovir oral) și foscarnet, fie singuri, fie în combinație. Pentru retinita CMV, implantul intraocular cu ganciclovir plus valganciclovir oral este superior ganciclovirului intravenos o dată pe zi.

Infecții fungice

- Meningita criptococică se poate prezenta cu dureri de cap și febră. Cu toate acestea, meningismul poate fi prezent doar într-o minoritate de cazuri, iar febra poate fi absentă în 10-30% din episoade. LCR poate să nu prezinte pleocitoză sau proteine crescute în unele cazuri, complicând astfel diagnosticul. Cu toate acestea, antigenul criptococic și cultura sunt de obicei pozitive, atât în ser, cât și în LCR. Colorarea cu cerneală indiană pe LCR poate arăta organisme. Tratamentul este prin administrarea de amfotericină B (0,7 mg/kg/zi) și flucitozină (25 mg/kg QID) timp de 2 săptămâni urmată de fluconazol (400 mg/zi) timp de 8-10 săptămâni. Ratele de recădere sunt mari și, prin urmare, se recomandă terapia continuă cu fluconazol (200 mg/zi) timp de cel puțin un an pentru a preveni recăderile.

Infecții bacteriene

- Meningita tuberculoasă, frecventă la pacienții cu SIDA, se poate prezenta într-un mod similar cu meningita criptococică. LCR dezvăluie de obicei un număr crescut de celule și proteine împreună cu glucoză scăzută. Scanarea CT poate arăta mai multe leziuni inelare care sugerează tuberculoame.
- Sifilisul poate progresa rapid spre manifestări tardive, inclusiv neurosifilis. Manifestările includ nevrita optică, uveită, meningită, encefalită și infarct cerebral.

Infecții cu protozoare

- Cea mai frecventă infecție oportunistă a SNC este cauzată de *Toxoplasma gondii*. Encefalita toxoplasmatică se prezintă cu cefalee, confuzie, convulsii, ataxie și deficite focale. O scanare CT cu contrast este necesară pentru a stabili un diagnostic prezumtiv de infecție cu toxoplasmă, deoarece leziunile apar ca leziuni unice sau multiple de intensificare a contrastului, adesea cu hipodensitate înconjurătoare din cauza edemului. Pacienții sunt seropozitivi pentru

anticorpi IgG antitoxoplasma. Tratamentul se face printr-o combinație de pirimetamina + sulfadiazină + leucovorin timp de cel puțin 6 săptămâni.

Profilaxie

- Profilaxia indicată la pacienții cu toxoplasma-seropozitiv cu un număr de CD4+ <100 celule/³L. Un comprimat dublu de TMP-SMX zilnic este regimul preferat.
- Dacă pacienții nu pot tolera TMP-SMX, alternativa este dapsona + pirimetamina + leucovorin.

Manifestări diverse ale SNC

- Limfomul primar al SNC apare în aproximativ 5% din cazuri și se poate prezenta cu encefalopatie, deficite focale, convulsii sau meningită limfomatoasă. Scanarea CT arată mai multe leziuni hipodense cu intensificare omogenă sau inelară.
- Polineuropatia.

Boli Oculare

- Petele de vată sunt observate la 40-60% dintre pacienții cu SIDA și sunt de natură benignă.
- Retinita cauzată de CMV este cea mai gravă infecție a ochilor. Acest lucru poate duce la o pierdere nedureroasă a vederii. Fundusul poate dezvălui pete de vată similare ca aspect cu petele benigne. Mai frecvent, există leziuni retiniene albe pufoase cu zone de hemoragie. CMV poate produce, de asemenea, colită și esofagită.
- O alta cauza a retinitei la pacienții cu SIDA este infecția cu toxoplasma care se prezintă cu pierdere a vederii, fotofobie și fluturii.
- Herpesul zoster poate duce la dureri oculare, injectare conjunctivală și opacificare a corneei.

Alții

Complexul *Mycobacterium avium* (MAC)

- Apare de obicei dacă CD4+ <50/³L.
- Se prezintă adesea cu infecție multiorganică diseminată (hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie) împreună cu febră, transpirații nocturne, scădere în greutate, oboseală, diaree și dureri abdominale.
- Manifestările localizate apar în rândul persoanelor care primesc și au răspuns la HAART. Sindroamele localizate includ limfadenita cervicală sau mezenterică, pneumonita, pericardita, osteomielita, abcese ale pielii sau ale țesuturilor moi, ulcerele genitale sau infecția SNC.
- Anemia și creșterea fosfatazei alcaline sunt frecvente.
- Aspiratul de sânge, măduvă osoasă sau ganglion limfatic poate crește organismele.
- Chimioprofilaxia împotriva bolii MAC diseminate este indicată dacă numărul de CD4+ <50/³L. Azitromicina sau claritromicina sunt agenți profilactici preferați.
- Tratamentul include utilizarea claritromicină + etambutol + rifabutină.

Boli Cardiovasculare

- Risc crescut pentru boli cardiovasculare (CV) (ex. boală coronariană, cardiomiopatie, miocardită, aritmii etc.).
- Risc crescut de CAD și CHF din cauza mai multor factori:

-
- Factori de risc tradiționali (de exemplu hipercolesterolemie/dislipidemie aterogenă, hipertensiune arterială, fumat, dietă proaterogenă, obezitate, diabet, activitate fizică scăzută).
 - Scăderea apolipoproteinei B
 - Nivel crescut de „LDL dens mic” proaterogen
 - Creșterea colesterolului LDL, în special LDL dens mic în timpul tratamentului.
 - Hipertrigliceridemie datorată medicamentelor PI
 - Creșterea tensiunii arteriale și a rezistenței la insulină din cauza HAART
 - Parametri inflamatori crescuți (de exemplu, D-dimer, interleukina-6, proteina C reactivă)
 - Lezarea directă a peretelui arterial coronarian de către HIV
-

- Miocardita poate fi cauzată de infecții (de exemplu, fungice - Candida, Histoplasma, Cryptococcus, Aspergillus; virale - Herpes simplex, Cytomegalovirus; bacteriene - tuberculoză, toxoplasmoză și infecția HIV în sine)

Diagnosticul de laborator al infecției cu HIV

- Anticorpilor împotriva virusului sunt detectabili în decurs de 3-12 săptămâni după infectare. Cel mai frecvent, testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) este utilizat pentru screening, în timp ce confirmarea se face prin testul Western blot.
- Alte constatări includ limfopenia, leucopenia, trombocitopenia și scăderea celulelor T4-helper (număr CD4 +).
- Alte teste includ detectarea antigenului (testele p24) și reacția în lanț a polimerazei (**PCR**) pentru măsurarea cantității de particule virale (**ARN HIV**) din sânge (încărcare virală).
- Vor fi necesare investigații specifice în funcție de prezentarea pacientului.

Managementul unui pacient cu infecție HIV

Măsurile generale

- Acestea includ dieta echilibrată, renunțarea la fumat și consumul de alcool, odihnă adecvată și practicarea sexului mai sigur pentru a evita infectarea partenerului și, de asemenea, pentru a evita infectarea cu alte organisme care pot grăbi progresul bolii.
- Un aspect important al tratamentului este consilierea și educația adecvată a pacientului.

Tratamentul infecțiilor oportuniste comune în SIDA

Infecție oportunistă	Tratament de primă linie	Tratament alternativ
• <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Vezi textul	Vezi textul
• <i>Toxoplasma</i>	Pirimetamina 50-100 mg/zi + sulfadiazina 2 g QID	Pirimetamina 50-100 mg/zi + Clindamicină 500 mg QID
• <i>Criptococ</i>	Amfotericină 0,3 mg/kg/zi + Flucitozină 25-37 mg/kg QID	Amfotericină 0,7 mg/kg/zi
• <i>Isospora belli</i>	Co-trimoxazol 7 mg/kg	—
• <i>Candida</i> (mucoase)	Clotrimazol 200-600 mg SAU Fluconazol 50-100 mg/zi	Ketoconazol 200 mg/zi
• <i>Candida</i> (sistemică)	Amfotericină 0,3 mg/kg/zi	—
• <i>Citomegalovirus</i>	Ganciclovir 5 mg/kg BID IV	Foscarnet 60 mg/kg TLD
• <i>H. simplex</i> (oral)	Aciclovir 200-400 mg cinci ori/zi	Valaciclovir 1 g BID
• <i>H. simplex</i> (encefalită)	Aciclovir 10 mg/kg TID IV	—
• <i>Herpes zoster</i> (local)	Valaciclovir 1 g BID sau Famciclovir 500 mg TID	Aciclovir 30 mg/kg/zi în cinci doze
• <i>Herpes zoster</i> (diseminare)	Aciclovir 10 mg/kg TID	—

Medicamente antiretrovirale

- Pe baza acțiunii în diferite locuri în timpul ciclului de replicare HIV și a structurii medicamentelor, următoarele clase de medicamente sunt disponibile în prezent pentru tratamentul infecției cu HIV.

Inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (NRTIs) <ul style="list-style-type: none"> • Zidovudină (AZT, ZDV) • Didanozină (ddI) • Zalcitabină (ddC) • Stavudină (d4T) • Lamivudină (3TC) • Abacavir (ABC) • Emtricitabină (FTC) 	Inhibitori de fuziune <ul style="list-style-type: none"> • Enfuvirtidă (eT20)
Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (NNRTIs) <ul style="list-style-type: none"> • Nevirapină (NVP) • delavirdină (DLV) • Efavirenz (EFV) • Etravirina (ETR) • Rilpivirina (RPV) 	Inhibitori de protează (PIs) <ul style="list-style-type: none"> • Indinavir (IDV) • Ritonavir (RTV) • Saquinavir (SQV) • Nelfinavir (NFV) • Amprenavir (APV) • Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) • Atazanavir (ATV) • Fosamprenavir (FOSAPV) • Tipranavir (TPV) • Darunavir (TMC114)
Inhibitor nucleotidic de revers transcriptază (nRTI) <ul style="list-style-type: none"> • fumarat de tenofovir disoproxil (TDF) 	Inhibitori de transfer al catenei integrate (INSTIs) <ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir (RAL) • Dolutegravir (DTG) • Elvitegravir (EVG)
	inhibitori CCR5 <ul style="list-style-type: none"> • Maraviroc (MVC)

Notă: Lamivudina, emtricitabina și tenofovirul au, de asemenea, activitate împotriva virusului hepatitei B

Inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (NRTIs)

- Mecanism de acțiune: Acești agenți difuzează în celulele infectate și sunt transformați în formele lor trifosfat active de către kinazele celulare. Aceste nucleozide active sunt încorporate în ADN-ul viral în creștere și provoacă terminarea prematură a lanțului.
- Modificarea grăsimilor în ficat (steatoza hepatică) și acidoza lactică sunt două efecte adverse importante ale NRTIs care apar datorită efectului lor asupra mitocondriilor celulare.
- Zidovudina poate produce neutropenie și anemie.
- Zalcitabina și stavudina pot produce neuropatie periferică.
- Didanozina poate duce la pancreatită.
- Zidovudina și stavudina pot produce lipoatrofie.
- Zidovudina nu trebuie combinată cu stavudină.
- Abacavirul poate determina un risc crescut de evenimente cardiovasculare și este asociat cu o reacție gravă de hipersensibilitate la pacienții care sunt HLA-B*5701 pozitivi.

Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (NNRTIs)

- Mecanism de acțiune: NNRTIs se leagă direct de enzima RT provocând inhibarea funcției acesteia.
- Membrii acestei clase sunt foarte activi împotriva HIV-1, dar nu HIV-2.
- Nevirapina poate produce erupții cutanate și hepatită.
- Efavirenz trebuie evitat în primul trimestru de sarcină. Provoacă toxicitate pe SNC (amețeli, insomnie, tulburări de - concentrare, agitație, amnezie, somnolență, vise anormale, halucinații și tendințe suicidare).

Inhibitori nucleotidici de revers transcriptază (nRTIs)

- Această categorie include analogi de nucleotide care inhibă inhibitorul transcriptazei inverse.
- În prezent, numai fumaratul de tenofovir disoproxil este aprobat pentru utilizare.
- Tenofovirul poate provoca efecte toxice renale și osteopenie.

Inhibitori de fuziune

- Acest grup conține agenți care blochează fuziunea inițială a HIV cu receptorii de suprafață celulară.
- Enfuvirtida (T20) este utilizată din această clasă de medicamente. Se administrează pe cale subcutanată. Nu inhibă HIV-2.

Inhibitori de protează (PIs)

- Mecanism de acțiune: Aceste medicamente inhibă proteaza enzimatică și, prin urmare, inhibă asamblarea finală a virusului înainte de eliberarea din celulele infectate.

- Pls au fost asociate cu redistribuirea grăsimii corporale care se manifestă fizic ca subțierea brațelor, picioarelor și feței și/sau depunerea de grăsime în regiunile abdominale și umerilor împreună cu lipoame (lipodistrofie). Apare la 6-80% dintre pacienți și se dezvoltă după câteva luni de terapie. Efectele asupra metabolismului grăsimilor pot duce la creșterea nivelului seric de colesterol și trigliceride, rezistență la insulină și rar niveluri crescute de glucoză din sânge, ceea ce poate crește riscul cardiovascular.
- Unii Pls, în special indinavir, pot produce hiperglicemie.
- Pls au mai multe interacțiuni medicamentoase care trebuie reținute în timp ce prescriu alte medicamente pacienților care iau Pls.
- Ritonavirul este un inhibitor puternic al enzimei P450CYP3A și este utilizat în mod obișnuit la doze mici pentru a crește concentrațiile altor inhibitori de protează, deoarece majoritatea sunt puternic metabolizați de sistemul P450. Prin urmare, Pls sunt adesea utilizați în combinație cu ritonavir („ritonavir boosting”).

Inhibitori CCR5

- Maraviroc este un inhibitor CCR5 care se leagă de celulele gazdă prin receptorii CCR5. Este activ numai la pacienții care nu au virioni care utilizează CXCR4 pentru intrarea în celule. Prin urmare, este nevoie de un test specializat pentru a detecta tropismul co-receptor care va determina dacă virusul unui pacient va răspunde la acest medicament.

Inhibitori de transfer intergrasici (INSTIs)

- Trei INSTI, raltegravir, dolutegravir și elvitegravir sunt în uz.
- Ele inhibă acțiunea integrazei care este necesară pentru inserarea genomului viral în ADN-ul celulei gazdă. Deoarece integrarea este un pas vital în replicarea retrovirală, inhibarea acesteia poate opri progresia mai departe a bolii.
- Aceste medicamente sunt în general bine tolerate.

Recomandări privind utilizarea agenților antiretrovirali

- Trebuie înțeles că eradicarea infecției cu HIV nu poate fi realizată cu regimurile antiretrovirale disponibile în prezent. Acest lucru se datorează formării unui grup de celule CD4+ infectate latent în timpul celor mai timpurii etape ale infecției acute cu HIV, care persistă cu un timp de înjumătățire extrem de lung.
- Utilizarea terapiei antiretrovirale foarte active (HAART) a avut succes în reducerea morbidității la pacienții cu HIV și îmbunătățirea calității vieții.
- Termenul HAART indică utilizarea combinațiilor de medicamente pentru a atinge obiectivele de suprimare maximă și durabilă a încărcăturii virale, restabilirea și păstrarea funcției imune, îmbunătățirea calității vieții și reducerea mortalității și morbidității legate de HIV.

Indicații pentru terapia antiretrovirală

- Tratamentul antiretroviral este acum recomandat tuturor pacienților cu HIV, în special celor cu CD4+ <500/mm³.
- ART este, de asemenea, recomandat pentru cuplurile serodiscordante, femeile însărcinate care trăiesc cu HIV, persoanele cu TBC și HIV, persoanele cu HIV și hepatită cronică B sau hepatită C și copiii care trăiesc cu HIV și care au mai puțin de cinci ani, indiferent de numărul de celule CD4.

Evaluare înainte de inițierea HAART

- Istoric complet și examen fizic.
- Examen oftalmologic.
- Hemoleucograma completă, glicemia, profilul chimic, analiza urinei, clearance-ul creatininei și profilul lipidic.
- Numărul și procentul de celule CD4+. Măsurarea numărului de celule CD8 nu este necesară.
- ARN HIV plasmatic cantitativ.
- Rezistența la medicamente cu un test de genotip HIV recomandată deoarece virusul rezistent la medicamente poate fi transmis de la o persoană la alta
- Testarea tropismului coreceptor dacă se ia în considerare utilizarea unui antagonist CCR5.
- Testarea HLA-B*5701 înainte de inițierea terapiei cu abacavir, deoarece pacienții pozitivi pentru acest tip de HLA sunt predispuși să dezvolte reacții de hipersensibilitate severă.
- Alte teste, inclusiv VDRL, testul Mantoux, serologia IgG de toxoplasmă, radiografia toracică și serologia pentru hepatita C și B.

Regimuri antiretrovirale

- Cele mai frecvent utilizate regimuri includ un IP cu doi INRT sau un INNRT cu doi INRT sau trei INRT.
- Când începeți terapia, trebuie să începeți cu un regim eficient. De asemenea, trebuie luate în considerare numărul de pastile pe zi, frecvența dozării, cerințele alimentare, toxicitatea și interacțiunile medicamentoase cu alte medicamente utilizate de pacient.

- La începerea TAR, toate medicamentele trebuie începute simultan cu doza completă, cu excepția ritonavirului și a nevirapinei, unde se recomandă creșterea dozei.

Tratamentul inițial al pacienților cu HIV

Regimurile inițiale de ART recomandate pentru toți pacienții:

Regim pe bază de inhibitori de revers transcriptază non-nucleozidici:

- Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabină (sau Lamivudină)

Regimuri pe bază de inhibitori de protează:

- Atazanavir/ritonavir + Tenofovir + Emtricitabină (sau Lamivudină)
- Darunavir/ritonavir + Tenofovir + Emtricitabină (sau Lamivudină)

Regimuri bazate pe inhibitori de integrare:

- Dolutegravir + Abacavir + Lamivudină (sau Emtricitabină) numai pentru pacienții care au HLA-B*57:01 negativ

- Stavudină + Zidovudină
- Stavudină + Lamivudină
- Stavudină + Didanozină
- Zalcitabină + Didanozină
- Zalcitabină + Lamivudină
- Zalcitabină + Stavudină
- Zalcitabină + Zidovudină
- Didanozină + Tenofovir
- ** Didanozină + Lamivudină
- Abacavir + Zidovudină + Lamivudină
- Abacavir + Zidovudină + Lamivudină + Tenofovir

- Principala cauză de morbiditate și mortalitate în infecția cu HIV.
- 25-65% dintre persoanele infectate cu HIV au tuberculoză.
- Riscul anual estimat de reactivare în rândul celor co-infecțai cu HIV și TBC este de aproximativ 5-8%, cu un risc cumulat pe durata vieții de 30% sau mai mult, comparativ cu un risc cumulat pe viață de 5-10% la pacienții adulți HIV negativi.
- Cursul infecției cu HIV este accelerat odată cu dezvoltarea TBC.
- Prevalența TB multirezistentă este mai mare la persoanele HIV pozitive comparativ cu persoanele HIV negative. Cu toate acestea, acest lucru nu este cauzat direct de infecția cu HIV.

Caracteristici clinice

- TBC activă apare pe tot parcursul bolii HIV.
- Prezentarea clinică a TB la persoanele infectate cu HIV depinde de nivelul de imunosupresie rezultat din infecția cu HIV. La pacienții cu funcție imună relativ intactă (număr CD4+ >200/mm³) TB pulmonară este observată mai frecvent decât TB extrapulmonară. Rezultatele radiografice toracice includ infiltrate în lobul superior și cavitație, similare cu cele la indivizii HIV negativi cu tuberculoză pulmonară. Frotiurile de spută sunt adesea pozitive pentru bacili acido-rezistenți.
- Pe măsură ce imunosupresia progresează, tuberculoza extrapulmonară devine din ce în ce mai frecventă. Boala este adesea răspândită.

Diagnostic

- Vă rugăm să consultați subiectele de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară
- Screening pentru HIV la cei cu posibilă TBC.
- A existat o trecere de la consilierea și testarea voluntară (VCT) la testarea și consilierea inițiate de furnizor (PITC) la pacienții cu tuberculoză diagnosticată. Cu PITC, toți pacienții sunt supuși unor teste de rutină, cu excepția cazului în care renunță în mod specific.
- O altă modificare a fost extinderea PITC pentru a include toți pacienții investigați pentru TB, indiferent dacă TB este sau nu diagnosticată.

Considerații de tratament

- Incidența recidivelor și/sau a eșecului în rândul pacienților tratați cu terapie intermitentă a TB a fost de două până la trei ori mai mare decât la pacienții care au primit o fază intensivă zilnică. Prin urmare, la pacienții HIV pozitivi se recomandă terapia zilnică cu medicamente antituberculare.
- Inhibitorii de protează (PIs) și NNRTIs sunt agenți antiretrovirali care pot inhiba sau induce izoenzimele citocromului P-450 (CYP450). Rifampicina induce CYP450 și poate scădea substanțial nivelurile sanguine ale medicamentelor antiretrovirale.
- NRTI nu sunt metabolizați de CYP450. Utilizarea concomitentă de NRTIs și rifampicină nu este contraindicată și nu

- Dolutegravir + Tenofovir + Emtricitabină (sau Lamivudină)
- Raltegravir + Tenofovir + Emtricitabină (sau Lamivudină)

Regimuri alternative pentru pacienții cu ARN HIV plasmatic <100.000 de copii/ml (în plus față de regimurile menționate mai sus):

Regim pe bază de inhibitori de revers transcriptază non-nucleozidici:

- Efavirenz + Abacavir + Lamivudină (sau Emtricitabină) numai pentru pacienții care sunt HLA-B*5701 negativ
- Rilpivirina + Tenofovir + Emtricitabină (sau Lamivudină) numai pentru pacienții cu număr de CD4 >200 celule/mm³

Regimuri pe bază de inhibitori de protează:

- Atazanavir/ritonavir + Abacavir + Lamivudină (sau Emtricitabină) numai pentru pacienții cu HLA-B*5701 negativ

Regimuri inițiale alternative (datele solide nu sunt disponibile sau au dezavantaje în comparație cu regimurile inițiale recomandate):

Regim pe bază de inhibitori de revers transcriptază non-nucleozidici:

necesită ajustări ale dozei.

- Rifampicina poate fi utilizată pentru tratamentul tuberculozei active la pacienții tratați cu NNRTI efavirenz și doi INRT. Nu trebuie utilizat la pacienții cu Pls.
- Odată cu tratamentul HIV, imunitatea începe să se restabilească, iar organismul începe să lupte agresiv împotriva infecțiilor coexistente sau a infecțiilor oportuniste parțial tratate, provocând astfel manifestări atipice ale infecțiilor oportuniste. Constelația de simptome clinice, semne sau parametri investigaționali care rezultă dintr-un astfel de răspuns inflamator se numește sindrom inflamator de reconstituire imună (IRIS) sau boală de restaurare imunitară (IRD).
- Infecțiile preexistente la persoanele cu IRIS pot fi diagnosticate și tratate anterior sau pot fi subclinice și mai târziu demascate de capacitatea recăpătată a gazdei de a genera un răspuns inflamator.
- Astfel, în IRIS, există apariția sau agravarea parametrilor clinici și/sau de laborator, în ciuda unui rezultat favorabil în numărul de celule CD4 și încărcăturile virale plasmatice. Atât condițiile infecțioase (clinice sau subclinice) cât și cele neinfecțioase pot acționa ca factori declanșatori pentru precipitarea IRIS.
- O varietate de infecții oportuniste fungice, parazitare, micobacteriene și virale sunt asociate cu manifestările IRIS.
- Factorii de risc pentru IRIS includ: număr CD4 <50 celule/μL, o încărcătură virală ridicată, o scădere rapidă a încărcăturii virale, infecție activă sau subclinică cu agenți patogeni oportuniști, inițierea HAART în imediata apropiere a diagnosticului și inițierea tratamentului pentru o infecție oportunistă.

Managementul plăgii

- Rana și pielea trebuie spălate cu apă și săpun.
- Zona expusă trebuie înmuiată în povidonă-iod 10% sau alcool.
- Trebuie evitată „strângerea” leziunilor sau rănilor de ac, deoarece poate promova hiperemie și inflamație la locul rănii, crescând potențial expunerea sistemică la HIV dacă este prezentă în lichidul contaminant.
- În cazul expunerii la o mucoasă, aceasta trebuie clătită cu apă. Povidonă-iod 10% aplicată local este bine tolerată de mucoasele oculare și bucale și poate fi utilizată în cazurile de suspiciune de inoculare a membranei mucoase. Cu toate acestea, alcoolul topic pe membranele mucoase trebuie evitat.

Determinați riscul asociat cu expunerea

- Expunerile care pot justifica profilaxia post-expunere includ:
 - Expunerea parenterală sau a mucoaselor (expunere sexuală și stropi la ochi, nas sau cavitatea bucală) de la următoarele fluide corporale: sânge, lichid colorat de sânge vizibil, salivă colorată cu sânge, lapte matern, secreții genitale și lichid cefalorahidian, amniotic, rectal, peritoneal, sinovial, pericardic sau pleural.
- Expunerile care nu necesită profilaxie post-expunere includ:
 - Când persoana expusă este deja HIV pozitivă;
 - Când se stabilește că sursa este HIV negativă;
 - Expunerea la fluide corporale care nu prezintă un risc semnificativ: lacrimi, salivă nepătată de sânge, urină și transpirație
 - Expunerea pielii intacte la fluide infecțioase
- Un pacient sursă cunoscut ar trebui să fie testat pentru anti-HIV, HBsAg și anti-HCV.

Regimuri de profilaxie post-expunere (PEP).

- Un regim de profilaxie post-expunere pentru HIV cu două medicamente ARV este eficient, dar sunt preferate trei medicamente.
- Tenofovir (300 mg OD) plus lamivudină (300 mg OD) (sau emtricitabină 200 mg OD) sunt cele două medicamente preferate ca coloană vertebrală pentru profilaxie.

Zidovudină + Lamivudină + Efavirenz

Zidovudină + Lamivudină + Nevirapină

Tenofovir + Nevirapină + Lamivudină (sau Emtricitabină)

Regimuri pe bază de inhibitori de protează:

- Darunavir/ritonavir + Abacavir + Lamivudină (sau Emtricitabină) numai pentru pacienții care sunt HLA-B*5701 negativ
- Lopinavir/ritonavir + Abacavir + Lamivudină (sau Emtricitabină) numai pentru pacienții cu HLA-B*5701 negativ
- Lopinavir/ritonavir + Tenofovir + Emtricitabină

Regimuri bazate pe inhibitori de integrare:

- Raltegravir + Abacavir + Lamivudină (sau Emtricitabină) numai pentru pacienții care sunt HLA-B*5701 negativ

Notă: Organizația Națională de Control al SIDA recomandă în continuare utilizarea Lamivudină + Zidovudină sau Tenofovir + Nevirapină sau Efavirenz (Efavirenz dacă pacientul este pe ATT) din cauza rentabilității.

Combinații/medicamente nerecomandate ca tratament inițial (datorită eficacității inferioare sau toxicității crescute în comparație cu regimurile recomandate)

Combinații

Drugs

- Delavirdine
- Nevirapine
- Nelfinavir
- Darunavir (unboosted)
- Fosamprenavir (boosted or unboosted)
- Indinavir (boosted or unboosted)
- Ritonavir (as sole PI)
- Saquinavir (boosted or unboosted)
- Saquinavir (hard gel capsules)
- Maraviroc

Factori care afectează răspunsul la HAART

- Pentru a maximiza beneficiile ART ar trebui să fie asigurați următorii factori:
 - Respectarea regimului medicamentos.
 - Niveluri serice adecvate ale medicamentelor antiretrovirale.
 - Secvențierea rațională a medicamentelor antiretrovirale pentru a păstra opțiunile de tratament viitoare cât mai mult timp posibil.

Monitorizarea terapiei

- După inițierea TAR, ARN HIV trebuie măsurat la 4-8 săptămâni pentru a evalua eficacitatea tratamentului, deoarece ar trebui să existe o scădere mare a încărcăturii virale în această perioadă. Încărcătura virală ar trebui să continue să scadă după aceea și până la 16-20 de săptămâni ar trebui să fie nedetectabilă (adică <50 copii ARN/mL).
- O creștere semnificativă a numărului de celule CD4+ este o creștere de >30% față de valoarea inițială pentru numărul absolut de celule în 3-6 luni.

Q. Discutați despre tuberculoza în infecția cu HIV.

Î. Descrieți HAART și medicamentele antituberculare.

- Rifabutina este preferată față de rifampicină datorită gradului mai mic de interacțiuni medicamentoase cu Pls. Poate fi utilizat în doză de 300 mg/zi la pacienții tratați cu INRT și NVP. Cu toate acestea, doza sa trebuie redusă la 150 mg pe zi atunci când este administrată la pacienții care iau ritonavir sau ritonavir/lopinavir. Pe de altă parte, doza sa trebuie crescută la 450-600 mg pe zi când este utilizată concomitent cu efavirenz.
- Inițierea simultană a tratamentului pentru tuberculoză și HIV trebuie evitată:
 - Dacă numărul de CD4+ este $<50/\text{mm}^3$, HAART trebuie început în decurs de 2 săptămâni de la tratamentul TB.
 - Dacă numărul de CD4: $2:50 \text{ celule}/\text{mm}^3$ cu pacientul cu boală severă (așa cum este indicat de evaluarea clinică, inclusiv indice de masă corporală scăzut, hemoglobină scăzută, albumină scăzută, disfuncție a sistemului de organe sau extinderea bolii), HAART trebuie inițiat în 2 până la 4 săptămâni de la începerea tratamentului pentru tuberculoză.
 - Dacă numărul de CD4: $2:50 \text{ celule}/\text{mm}^3$ cu pacientul care nu are boală severă, HAART poate fi inițiat după 8 săptămâni de tratament TBC. Acest lucru este pentru a reduce confuzia cu privire la toxicitățile suprapuse, interacțiunile medicamentoase și apariția reacțiilor paradoxale sau IRIS.

Î. Descrieți gestionarea HIV/SIDA în timpul sarcinii.

- În prezent, sunt disponibile date limitate privind siguranța agenților antiretroviralii în timpul sarcinii. În general, TAR la femeile însărcinate nu trebuie reținut decât dacă riscul de efecte adverse depășește beneficiile posibile. Când se administrează TAR în timpul sarcinii, zidovudina trebuie inclusă ori de câte ori este posibil. Indiferent de TAR antepartum, ZDV intravenoasă în timpul travaliului și ZDV orală la nou-născut este recomandată pentru a preveni transmiterea perinatală a HIV.
- Efavirenz trebuie evitat în primul trimestru.
- Dacă mama nu își poate permite medicamentele, nu poate tolera regimuri cu trei medicamente sau nu dorește să-și asume posibilele riscuri pentru copil, trebuie oferită profilaxia antiretrovirală pentru a reduce șansele de transmitere perinatală (cunoscută anterior ca transmisie de la mamă la copil sau MTCT). Pentru aceasta, ZDV oral pe parcursul perioadei prenatale (cel puțin de la 28 de săptămâni încolo), ZDV intravenos în timpul perioadei intranatale și ZDV oral la nou-născut trebuie administrate timp de 6 săptămâni.
- Dacă mama este HIV pozitivă în momentul travaliului, nou-născutului trebuie administrat ZDV intravenos în timpul perioadei intranatale și ZDV oral, singur sau în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 6 săptămâni. Deși medicamentele ARV intrapartum/neonatale nu vor preveni transmiterea perinatală care are loc înainte de travaliu, cea mai mare parte a transmiterii are loc în apropierea sau în timpul travaliului și nașterii.
- Regimul de nevirapină în doză unică administrat intrapartum mamei și în 72 de ore de la naștere la copil nu este recomandat, deoarece reduce transmiterea perinatală cu doar aproximativ 50%.
- O combinație de regim cu zidovudină și regim cu doză unică de nevirapină poate fi, de asemenea, utilizată în zonele cu resurse limitate.
- Cu toate acestea, în mediile bine dotate cu resurse, utilizarea terapiei antiretrovirale combinate pentru prevenirea transmiterii perinatale a devenit standardul de îngrijire.

Alăptarea

- Transmiterea laptelui matern contribuie semnificativ la ratele MTCT.
- OMS recomandă ca acolo unde hrănirea de înlocuire este „acceptabilă, fezabilă, accesibilă, durabilă și sigură” (criteriile „AFASS”), femeile infectate cu HIV să evite alăptarea.
- În situații cu resurse limitate, alăptarea este încă recomandată.

Î. Oferiți o scurtă descriere a sindromului inflamator de reconstituire imună (IRIS).

- IRIS neinfecțios se poate prezenta cu afectare cutanată (urticarie papulară, foliculită eozinofilă, sindrom Reiter, sarcoidoză și lupus eritematos sistemic) sau fără afectare cutanată (tiroidită autoimună, sindrom Guillain-Barre, miopatie, poroficulopatie non-acute, limfopatie non-acute). și boala Castleman).
- Sindroamele infecțioase apar cu diverse infecții oportuniste, tuberculoza fiind cea mai frecventă. IRIS în tuberculoză apare de obicei la 1-6 săptămâni după ce pacientul începe TAR. Semnele și simptomele IRIS tuberculos pot include febră mare, limfadenopatie nouă sau agravată (mediastinală sau periferică), agravarea simptomelor și infiltratelor pulmonare sau revărsat pleural nou sau în creștere. Abcesele ganglionilor limfatici apar de obicei în primele săptămâni cu HAART.
- Diagnosticul diferențial include eșecul TAR, toxicitatea TAR, infecția oportunistă activă și eșecul terapiei antimicrobiene.
- Tratamentul include continuarea terapiei primare împotriva agentului patogen infractor pentru a scădea încărcătura antigenică, continuarea HAART eficace și utilizarea judicioasă a agenților antiinflamatori. În cazuri severe, poate fi indicată o cură scurtă de steroizi.

Î. Discutați despre transmiterea HIV către lucrătorii din domeniul sănătății.

- Pericol major pentru un lucrător din domeniul sănătății (HCW) este cauzat de diferitele fluide corporale ale unui pacient. Aceste fluide includ sânge și fluide din ochi, nas și gură. Pielea și membranele mucoase intacte ale unui HCW sunt apărări importante împotriva HIV.
- În urma expunerii percutanate la un ac contaminat cu sânge infectat cu HIV, riscul de transmitere a HIV la un HCW este de 0,13-0,5%, ceea ce este de 45-120 de ori mai mic decât riscul de infectare cu virusul hepatitei B în urma unei expuneri similare.
- Stropirile de material infecțios pe membranele mucoase sau pielea ruptă pot transmite, de asemenea, infecția cu HIV (riscul estimat pe expunere, 0,09%).
- Riscul major de transmitere a infecției cu HIV la un HCW este de la un pacient cu statut HIV necunoscut, mai ales atunci când „precauțiile universale” sunt ignorate.

Precauții universale

- Mănușile trebuie purtate ori de câte ori există posibilitatea de contact cu fluidele corporale.
- În timpul procedurilor (în care pot exista stropi de sânge), ochii, nasul și gura trebuie protejate cu mască și ochelari de protecție. În plus, restul corpului trebuie protejat cu halate adecvate.

Î. Care sunt recomandările privind îngrijirea post-expunere a unui lucrător din domeniul sănătății?

- Al treilea agent preferat este lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg BID) sau atazanavir/ritonavir (300 mg/100mg OD).
- Dacă este disponibil, raltegravir (400 mg BID) ar trebui să fie preferat față de Pls potențat cu ritonavir.
- Agentii nerecomandati pentru PEP includ nevirapina, delavirdina, abacavirul si zalcitabina.

Este timpul să începeți PEP HIV

- PEP trebuie inițiată prompt, de preferință în 1-2 ore de la post-expunere.

Durata tratamentului profilactic

- PEP se continuă timp de 4 săptămâni.

Monitorizarea lucrătorului sanitar expus

- HCW ar trebui monitorizat pentru orice reacții adverse grave ale medicamentelor antiretrovirale.
- Hemoleucograma completă și testele funcției renale și hepatice trebuie efectuate la momentul inițial și apoi la 2 săptămâni după inițierea chimioprofilaxiei.
- Trebuie efectuate teste de referință pentru anticorpi HIV și teste pentru infecțiile cu hepatita B și C, care se repetă la 4 săptămâni și la 12 săptămâni după expunere.

Capitolul 4

Boli ale pielii

Î. Care sunt diferitele tipuri de eczeme? Subliniați pe scurt caracteristicile lor clinice și managementul general.

Î. Dă o scurtă descriere a dermatitei.

- Termenii eczemă și dermatită sunt folosiți sinonim. Eczema nu este o entitate specifică a bolii, ci un răspuns inflamator caracteristic al pielii la agenții exogeni și endogeni.

Tipuri

Exogen

- Eczema de contact iritantă se datorează detergenților, alcalinelor, acizilor, solvenților și prafului abraziv. Iritanții puternici cauzează adesea eczemă acută, în timp ce iritanții slabi cauzează adesea eczeme cronice.
- Eczema de contact alergică se datorează reacției de hipersensibilitate întârziată în urma contactului cu antigene sau haptene. Pentru sensibilizare este necesară expunerea prealabilă la alergen. Eczema apare oriunde alergenul intră în contact cu pielea. În faza acută, leziunile sunt marcate de edem, eritem și formarea veziculelor. Pe măsură ce veziculele se rup, apar scurgeri și apar papule și plăci. În stadiul cronic predomină descumarea, lichenificarea și excoriațiile. Fața, gâtul și mâinile sunt cele mai frecvente părți ale corpului implicate. Fruntea și urechile sunt în mod obișnuit afectate de vopselele de păr și de caca artificială; urechile sunt sensibile la metalele de la cercei; pleoapele sunt afectate în special de alergenii din aer și oja; obrații și buzele sunt predispușe să reacționeze la produsele cosmetice faciale.

Endogen

- Eczema atopică (sau dermatita atopică) se datorează unei predispoziții genetice de a forma anticorpi IgE excesivi față de antigenele inhalate, injectate sau ingerate.
 - Pacienții cu eczemă atopică au tendința de a dezvolta alte boli alergice, cum ar fi astmul, rinita alergică, febra fânului, urticaria, alimentele și alte alergii. Mulți au antecedente familiale de tulburări alergice.
 - Mai mult de 95% din cazuri se dezvoltă înainte de vârsta de 5 ani.
 - Trăsăturile cardinale ale eczemei atopice sunt mâncărimea, eritemul, xeroza, edemul, scurgerea, formarea crustei și lichenificarea. Pruritul este semnul distinctiv al acestuia.
 - În primul rând flexurală (fosele antecubitale și poplitee) în distribuția sa la copii și adulți, dar la sugari predomină afectarea facială și a trunchiului.
 - De obicei cronice sau recidivante.
 - Până la vârsta adultă, 40% până la 80% dintre pacienți vor experimenta fie o scădere, fie o rezoluție completă a bolii.
- Eczema seboreică apare adesea în familii și este asociată cu o tendință la mătreață.
 - Posibil din cauza creșterii excesive a ciupercilor din genul *Malassezia* (numită anterior *Pityrosporum*).
 - Nu este o tulburare a glandelor sebacee.
 - Prevalență ridicată la persoanele infectate cu HIV, în special dacă numărul de celule CD4 este $<400/\text{mm}^3$.
 - Pacientul are „aspect seboreic” caracteristic – piele grasă cu orificii foliculare patuloase, proeminente.
 - Implica zone bogate în glande sebacee — scalp, pliuri retroauriculare, sprancene, pliuri nazolabiale, zona barbii, regiuni interscapulare și pre-sternale, axile, regiunea pubiană, inghinala, ombilic și pliuri sub sanii pendulante.
 - Zona scalpului - implicată difuz cu solzi grași pe un fundal roșu tern.
 - Zone intertriginose — leziuni eritematoase solzoase sau leziuni exudative cu cruste.
 - Sprâncenele — descumarea fină a marginilor pleoapelor.
 - O formă infantilă, care implică de obicei scalpul (calota de leagăn), fața și zona scutecului, afectează până la 70% dintre nou-născuți în primele 3 luni de viață, dar de obicei dispare până la vârsta de 1 an.
- Eczema discoidă (eczema numulară) este observată cel mai adesea la membrele bărbaților în vârstă și are etiologie incertă. Se văd pete eczematoase de mărimea unei monede.

- Eczema asteatotică este frecvent întâlnită pe picioarele inferioare la pacienții vârstnici internați.
- Eczema gravitațională (stază) apare la nivelul picioarelor și este adesea asociată cu semne de insuficiență venoasă.
- Pompholyx (eczema dishidrotică) descrie o formă de eczemă în care accese de vezicule recurente sau bule afectează palmele, degetele și tălpile.

Conducerea generală

General

- Emolienții și cremele hidratante sunt utile pentru hidratarea pielii. Unguentele sunt preferate cremelor, deoarece cremele pot conține conservanți potențial sensibilizanți și emulgatori ușor iritanți.

Atopic Eczema

- Explicație, reasigurare și încurajare.
- Evitarea căldurii, uscăciunii și contactului cu iritanți.
- Antihistaminice orale.
- Steroizii topici trebuie utilizați în mod judicios. Diferitele preparate disponibile sunt hidrocortizon 1% (ușor puternic), butirat de clobetazonă (moderat puternic), valerat de betametazonă (potente) și propionat de clobetasol 0,05% (foarte puternic) și utilizarea lor depinde de severitatea leziunilor.
- Inhibitorii topici ai calcineurinei (tacrolimus și pimecrolimus) sunt o nouă clasă de imunomodulatori topici și sunt utili dacă steroizii nu sunt eficienți. Cu toate acestea, acești agenți nu pot fi utilizați pentru eroziuni și ulcere.

Eczeme seboreice

- Șamponare obișnuită în cazurile ușoare cu afectarea scalpului.
- În cazuri severe, șampoane medicamentoase care conțin sulfură de seleniu (2,5%), piritionă de zinc (1%) sau ketoconazol (2%). Pentru leziunile faciale, se pot utiliza crema topică cu ketoconazol (2%) sau inhibitori topici ai calcineurinei.
- Succinat de litiu local și gluconat de litiu sunt agenți alternativi eficienți pentru tratamentul eczemei seboreice în alte zone decât scalpul.
- În stadiul acut, steroizi topici cu potență scăzută pentru a controla eritemul și mâncărimea.

Q. Discutați despre etiologia și managementul xerostomiei.

- Producția zilnică de salivă la adulții sănătoși este de aproximativ 1500 ml.
- Xerostomia - o plângere subiectivă de uscăciune a gurii, care poate rezulta din scăderea producției de salivă.
- Efectele xerostomiei:
 - Simptomele pot fi minore pentru unii, în timp ce pentru alții pot împiedica activitățile din viața de zi cu zi.
 - Poate provoca senzație de arsură în gură, dificultăți de a mânca, de a mesteca și de a înghiți.
 - Poate provoca probleme grave de sănătate, cum ar fi carii dentare, respirație urât mirositoare, infecție cu candida și infecții virale (de exemplu, herpes simplex).

Etiologie

• Medicamente anticolinergice (reduce volumul de salivă)	Anticolinergice, antidepresive, antiemetice, antihistaminice, antihipertensive, medicamente antiparkinsoniene, antipsihotice, antispastice, diuretice
• Medicamente simpatomimetice (produc saliva vâscoasă)	Amfetamine, inhibitoare de apetit, bronhodilatatoare, decongestionante
• Cauze sistemice	Boala Addison, bolile Alzheimer, ciroza alcoolică, diabetul zaharat, HIV/SIDA, radiații în zona capului și gâtului (de exemplu, pentru terapia cancerului), infecție a glandelor salivare, deshidratare severă, sindromul Sjogren
• Altele	Persoane în vârstă, xerostomie legată de somn (datorită respirației bucale în timpul somnului)

management

- Opreți drogul ofensator dacă este posibil.
- Igiena orală, inclusiv clătiri cu clorhexidină.
- Înghițituri frecvente de apă și periaj pe dinți.

- Inlocuitori salivari artificiali - meniti sa actioneze ca un inlocuitor al functiei de lubrifiere si protectie a salivei naturale si nu ca inlocuitori ai actiunilor digestive si enzimatice. Exemplele includ carboximetilceluloză de sodiu, ortofosfat dihidrogen de potasiu și sorbitol.
- Agonisti colinergici:
 - Pilocarpină și cevimelină.
 - Utilizare cu prudență la pacienții cu boli cardiovasculare și afecțiuni respiratorii cronice.
 - Contraindicat la pacienții cu astm bronșic necontrolat, glaucom cu unghi închis (unghi îngust) și boli hepatice.

Î. Discutați pe scurt despre prurit.

- Definită ca o senzație cutanată care provoacă dorința de a se zgâria. Este destinat să servească o funcție de protecție pentru a elimina stimulii pruritogeni.

Fiziopatologia

- Pruritul își are originea în terminațiile nervoase terminale din piele și poate fi provocat de inflamație, uscăciune, expunere de contact și alte răspunsuri alergice.
- În răspunsurile alergice, histamina este mediatorul în multe cazuri.
- În unele afecțiuni, cum ar fi boala cronică de rinichi, colestaza și limfomul, serotonina poate juca un rol. Ea excită fibrele C nociceptive, care la rândul lor produc mâncărimi.

Etiologie

- Poate fi din cauza unei cauze dermatologice sau sistemice.
- Mâncărimea localizată este rareori cauzată de un proces sistemic.
- Pruritul poate preceda cu câțiva ani dezvoltarea unei boli sistemice.

Cauze dermatologice	Cauze sistemice
<ul style="list-style-type: none"> • Xeroza • Dermatita atopică • Dermatita de contact • Foliculita • Psoriazis • Scabie • Erupție medicamentoasă (de exemplu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, salicilați, clorochină și blocante ale canalelor de calciu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Boli hepatice: <ul style="list-style-type: none"> • Colestaza • hepatită • Boli renale: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală cronică • Boli hematologice: <ul style="list-style-type: none"> • Policitemia vera • Anemia prin deficit de fier • Boli endocrine: <ul style="list-style-type: none"> • Bolile tiroidiene • Sindromul carcinoid • Boli maligne: <ul style="list-style-type: none"> • Tumori solide • Limfom

Complicațiile pruritului

- Lichen simplex cronic (îngroșarea pielii localizată din cauza zgârieturilor intense).
- Prurigo nodularis (variantă a lichenului simplex cronic unde se dezvoltă noduli la locul mâncărimii).
- Infecție locală.

Tratament

Măsurile generale

- Controlul xerozei cu creme hidratante și umidificarea mediului interior.
- Utilizarea de antihistaminice cum ar fi difenhidramina.

Măsuri specifice

- Tratatamentul cauzei subiacente.
- Acid ursodexoicolic (UDCA) în colestază.
- Colestiramină, rifampicină și antagoniști opioizi (de exemplu naltrexonă) în ciroza biliară primară.
- Fototerapie cu ultraviolete B, gabapentin și ondansetron la pacienții cu uremie.
- Corticosteroizi la pacienții cu boala Hodgkin.
- Paroxetina, un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, este utilă în mâncărimea produsă ca manifestare paraneoplazică a tumorilor maligne. Poate fi utilizat și în alte cauze de prurit.
- Indometacin pentru pruritul asociat HIV.

Q. Subliniază pe scurt manifestările clinice și managementul psoriazisului.

- Principala anomalie în psoriazis este creșterea proliferării epidermice din cauza diviziunii excesive a celulelor în stratul bazal și a unui ciclu celular mai scurt. În asociere cu hiperplazia celulelor bazale, există un metabolism îmbunătățit și sinteza și degradarea accelerate a nucleoproteinelor, rezultând hiperuricemie. Există o proliferare a vascularizației subepidermale, care este responsabilă pentru „semnul Auspitz”. Limfocitele T sunt importante în patogeneză.
- Se prezintă frecvent înainte de vârsta de 35 de ani. Este la fel de comună atât la bărbați, cât și la femei.
- Poate fi un semn prezentator al infecției cu HIV.
- Leziunile caracteristice sunt papule roz-roșii, bine delimitate și plăci rotunjite și sunt acoperite de solzi argintii (psoriazis în plăci).
- Cele mai frecvente zone de implicare sunt zonele extensoare ale corpului (coate și genunchi), despicatură fesieră și scalp. Trunk este, de asemenea, implicat în mod obișnuit. Adesea sunt implicate zone traumatizate (Koebner sau fenomen izomorf) și acest lucru explică implicarea comună a coatelor și genunchilor.
- Pe lângă leziunile tipice descrise mai sus, leziunile cutanate pot varia de la papule mici în formă de picătură (psoriazis gutat, — afectează frecvent copiii și adolescenții după o infecție streptococică sau o infecție a căilor respiratorii superioare) până la pustule (psoriazis pustular, — pustule multiple, dureroase, sterile, cu o bază subiacentă), la bază, pete și scuame generalizate, pete și scuame generalizate. (psoriazis eritrodermic, - se dezvoltă dacă psoriazisul existent este slab controlat, medicația sistemică este retrasă brusc, reacția la un medicament cum ar fi litiul sau prezența unei infecții sistemice subiacente). Un alt tip de psoriazis este psoriazisul invers caracterizat prin leziuni la nivelul pliurilor pielii.
- Aproximativ jumătate dintre pacienți au afectarea unghiilor. Modificările caracteristice ale unghiei sunt pipăturile punctate, onicoliza (separarea unghiei de patul unghial) și hipercheratoza subunguală.
- La casarea unei leziuni psoriazice cu o lamă microscopică, solzii argintii ies mai întâi. După aceea, la baza leziunii apare sângerări punctiforme. Acesta din urmă este cunoscut ca semnul lui Auspitz.
- Artrita psoriazică este observată la 5-10% dintre pacienții cu psoriazis și apare de obicei la câțiva ani după apariția leziunilor cutanate. Este o formă de spondiloartropatie seronegativă.
- Comorbidități medicale: Unele dintre comorbiditățile asociate cu psoriazisul includ colita ulcerativă, boala Crohn, boala coronariană, sindromul metabolic și limfomul.

Tratament

- Majoritatea pacienților cu psoriazis au leziuni cutanate limitate la zone localizate. Pentru acești pacienți, terapia topică rămâne o parte a regimului lor terapeutic.

Tratament local

- Măsurile locale includ aplicarea de emolienți, preparate cu gudron de cărbune, ditranol, steroizi topici și radiații ultraviolete (UVB în bandă îngustă și PUVA). Steroizii topici variază în putere de la steroizi slabi, cum ar fi 1% hidrocor tizon, până la corticosteroizi superpotenți, cum ar fi propionat de clobetasol și dipropionat de betametazonă. Efectele secundare ale corticosteroizilor topici, în special cele care poartă clasificarea superpotentă, includ atrofia cutanată, dezvoltarea striurilor și formarea telangiectaziei. Suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale poate apărea cu utilizarea prelungită.
- Alți agenți locali includ analogi de vitamina D care inhibă creșterea keratinocitelor, promovează diferențierea keratinocitelor și scad inflamația în leziunile psoriazice prin receptorii de vitamina D de pe keratinocite și limfocite T. Acestea includ calcipotriol, calcitriol și tacalcitol.
- Retinoidul local, tazarotenul, este de asemenea util.
- Inhibitorii calcineurinei (tacrolimus și pimecrolimus) îmbunătățesc simptomele cu mai puțină atrofie a pielii decât corticosteroizii topici și sunt considerați tratamente de primă linie pentru psoriazisul facial și flexural.

Tratament sistemic

- Tratamentul sistemic este necesar în psoriazisul extins care nu răspunde la măsurile locale. Cele mai utilizate tratamente sunt fotochimioterapia cu PUVA (psoraleni cu ultraviolete A), retinoizi (etretinat și acitretin), melholrexal și ciclosporină.
- În terapia PUVA, după ingestia sau aplicarea locală a unui preparat de psoralen, pacienții sunt apoi expuși la UVA care activează psoralenii. Odată activați, psoralenii leagă firele de ADN prevenind replicarea keratinocitelor și induc moartea celulelor T activate în piele. În India, o alternativă la lumina UVA este de a cere pacientului să stea la lumina soarelui. Cu toate acestea, tratamentul pe termen lung cu PUVA poate duce la un risc crescut de carcinom cu celule scuamoase și, posibil, de melanom malign.
- Metotrexatul este unul dintre cele mai eficiente tratamente pentru psoriazis și artrita psoriazică. Cu toate acestea, are o serie de efecte secundare, inclusiv toxicitatea măduvei osoase, greață, stomatită aftoasă și dezvoltarea anemiei megaloblastice. Administrarea cronică de metotrexat a fost asociată cu dezvoltarea fibrozei hepatice.
- Etretinatul are un timp de înjumătățire lung; prin urmare, nu trebuie prescris femeilor aflate la vârsta fertilă din cauza riscului de teratogenitate pe termen lung. Acitretina, metabolitul activ al etretinatului, are un timp de înjumătățire mai scurt și, prin urmare, poate fi administrat femeilor atâta timp cât acestea nu plănuiesc să rămână însărcinate timp de 3 ani după întreruperea utilizării.
- Ciclosporina (2,5-5 mg/kg timp de 10-12 săptămâni) este o terapie orală foarte eficientă pentru psoriazis. Efectele secundare includ hipertensiune arterială, nefrotoxicitate, hipomagneziemie, hiperkaliemie, hiperuricemie, creșterea transaminazelor hepatice, dezvoltarea paresteziei și hipertricoza.

Terapie biologică

- Include medicamente produse de organisme vii pentru a viza anumite puncte ale cascadei inflamatorii, inclusiv anticorpi împotriva markerilor de suprafață celulară, citokine și molecule de adeziune.
- Indicat la pacienții cu boala severă care nu răspund la alte măsuri.
- Include alefacept (provoacă apoptoza celulelor T), efalizumab (inhibă activarea celulelor T), etanercept, infliximab și adalimumab (inhibitori TNF).

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul eritemului nodos.

- Eritemul nodos este o inflamație a grăsimii subcutanate (paniculită) a pielii.
- Se dezvoltă ca urmare a unei reacții cutanate nespecifice la o varietate de antigene, cu multe mecanisme mediate imun - implicate, inclusiv reacția mediată de complexul imun și răspunsul de hipersensibilitate întârziat de tip IV la antigene.

Etiologie

Cauze comune

- Imosl idiopatic comun)
- Infecții: faringită streptococică, micobacteriană (tuberculoză – de obicei primară, lepră), micoplasmă, chlamydia, yersinie, histoplasmoză
- Sarcoidoza
- Medicamente: Antibiotice (de exemplu, sulfonamide, amoxicilină), contraceptive orale
- Sarcina
- Boala inflamatorie intestinală: colita ulcerativă, boala Crohn

Cauze rare

- Infecții virale: virusul herpes simplex, virusul Epstein-Barr, virusurile hepatitei B și C, virusul imunodeficienței umane
- Infecții bacteriene: sifilis, *Campylobacter* spp., rickettsiae
- Infecții parazitare: amebiază, giardioză
- Diverse: limfom, alte boli maligne

Caracteristici clinice

- Mai frecvent la femei (raport bărbat-femeie, 1:6).
- Poate apărea la orice vârstă, cu incidență maximă între 20 și 30 de ani.
- Un prodrom apare de obicei înainte de apariția eritemului nodos, indiferent de etiologie. Caracteristicile prodromului includ pierderea în greutate, starea de rău, febra scăzută, tusea și artralgia cu sau fără artrită. Artralgiiile pot persista câteva luni după rezolvarea eritemului nodos.

- Se prezintă cu noduli și plăci dureroase, simetrice, eritematoase cu dimensiuni cuprinse între 1 și 10 cm. Nodulii sunt slab demarcați din cauza locației lor subcutanate și sunt cel mai frecvent localizați pe partea anterioară a picioarelor, în special pe tibie, glezne și genunchi. În câteva zile, nodulii devin roșii livide sau violet. În cele din urmă, prezintă un aspect galben sau verzui luând adesea aspectul unei vânătaii adânci (eritem contusiform). Această evoluție de culoare contuziformă este destul de caracteristică eritemului nodos și permite un diagnostic specific în leziunile în stadiu avansat. Ulcerația nu se vede niciodată, iar nodulii se vindecă timp de câteva săptămâni fără atrofie sau cicatrici.
- Manifestările clinice mai puțin frecvente asociate cu eritemul nodos sunt limfadenopatia, hepatomegalia, spleno megalia și pleurita.
- La copii, eritemul nodos are o durată mult mai scurtă decât la adulți, artralgile sunt observate la o minoritate de pacienți, iar febra este mai puțin frecventă.

Diagnostic

- Cel mai adesea, diagnosticul se bazează pe prezentarea clinică.
- Dacă este necesar, trebuie efectuată o biopsie profundă pentru cele mai bune rezultate. Prezintă o inflamație a septului în țesutul adipos subcutanat (paniculită septală). Eritemul nodos nu este asociat cu vasculită, deși pot apărea inflamații ale vaselor mici și hemoragie.
- Diagnosticul cauzei eritem nodos:
 - Hemoleucograma completă cu diferențial; viteza de sedimentare a eritrocitelor și nivelul proteinei C-reactive.
 - Evaluarea infecției cu streptococ (adică cultura gâtului pentru streptococi de grup A, test rapid cu antigen, titru antistreptolizin-0 și test de reacție în lanț a polimerazei).
 - Radiografie toracică pentru tuberculoză și sarcoidoză.
 - Examinarea scaunului pentru ovule și paraziți la pacienții cu simptome gastrointestinale.
 - Luați în considerare evaluarea bolii inflamatorii intestinale dacă sunt prezente simptome.

Tratament

- Tratați orice tulburări de bază.
- Odihnă și analgezice cu AINS. Cu toate acestea, AINS ar trebui evitate în tratarea eritemului nodos secundar bolii Crohn, deoarece pot declanșa o apariție a bolii Crohn de bază.
- Iodura de potasiu se administrează pe cale orală (400 până la 900 mg/zi) pentru ameliorarea simptomatică dacă AINS nu ameliorează durerea sau leziunile persistă. Este contraindicat în timpul sarcinii.
- Steroizi sistemici pot fi administrați dacă au fost excluse infecția și malignitatea de bază.

Î. Descrieți pe scurt etiologia, caracteristicile clinice și managementul acneei vulgare.

- Aceasta este o tulburare caracterizată prin inflamația cronică a foliculilor pilosebacei blocați. Afectează preponderent adolescenții.

Etiopatogeneza

- Există o creștere a excreției de sebum, care este probabil mediată de androgeni.
- Keratinizarea crescută și anormală la ieșirea din foliculul pilosebaceu provoacă obstrucția fluxului de sebum.
- Sebumul pacienților cu acnee conține un exces de acizi grași liberi care pot fi responsabili de declanșarea procesului inflamator.
- Colonizarea de către *Propionibacterium acnes* patogen provocând inflamație într-o etapă ulterioară a bolii.
- Cauzele endocrine importante ale acneei includ sindromul ovarian polichistic, sindromul Cushing, hiperplazia suprarenală congenitală, tumorile secretoare de androgeni ale suprarenalelor, ovarelor și testiculelor și acromegalia.

Fiziopatologia

-
- Proliferarea anormală a keratinocitelor și descuamarea care duce la obstrucția canalelor glandelor sebomice
 - Creșterea producției de sebum determinată de androgeni
 - Proliferarea *Propionibacterium acnes*
 - Inflamație.
-

- O serie de medicamente pot produce acnee. Leziunile sunt de obicei mai degrabă pe trunchi decât pe față. Unele dintre medicamentele utilizate frecvent sunt enumerate în casetă.

• Glucocorticoizi:	Agenti sistemici și locali
• anabolic:	Danazol, stanazol
• Antiepileptice:	Fenitoină, carbamazepină, topiramat, gabapentin
• Antidepresive:	Amitriptilină, litiu, sertralină
• Antitubercular:	Isoniazidă, rifampicină
• Agenti chimioterapeutici:	Dactinomicina, pentostatina, gefitinib
• Antiviral:	Ritonavir, ganciclovir
• Vitamine:	A⁶, B¹²

Caracteristici clinice

- Leziunile sunt limitate la față, umeri, partea superioară a pieptului și spate.
- Seboarea (piele grasă) este adesea prezentă.
- Comedoanele deschise (punctele negre) se datorează astupării orificiului pilosebacee de către cheratina și sebum.
- Comedoanele închise (punctele albe) se datorează acumulărilor de sebum și keratina mai adânci în canalele pilosebacee.
- Mai târziu, în cursul cursului, apar leziuni inflamatorii care tind să conducă la mai multe cicatrici. Leziunile pot include papule, pustule, noduli și chisturi și orice combinație a acestora. Formele severe de acnee inflamatorie includ boala chistică nodulară cu toate sechelele sale potențial distructive.

management

- Măsuri generale:
 - Spălarea regulată cu apă și săpun.
 - Produse de curățare a pielii antibacteriene care conțin clorhexidină.
- Măsuri locale:
 - Keratoliticele includ a- și [3-hidroxiacizi, acid azelaic și retinoizi. Tretinoina este cel mai puternic agent keratolitic. Alți retinoizi includ izotretinoina (mai puțin eficientă), adapalenul (mai puțin iritant) și tazarotenu. Retinoidele topice pot produce iritații ale pielii, sensibilitate la soare și apariția inițială a acneei.
 - Reducerea infecției cu *P. acnes* prin utilizarea peroxidului de benzil și a antibioticelor locale. Peroxidul de benzoil provoacă în mod obișnuit piele uscată și ocazional alergii. Are efect cheratolitic ușor, dar semnificativ. Inactivează acidul retinoic topic atunci când este utilizat concomitent și poate provoca albirea pielii. Antibioticele topice includ clindamicină și eritromicina.
 - De obicei, dimineața se aplică peroxid de benzoil local sau antibiotic și seara un preparat keratolitic.
- Măsuri sistemice:
 - Antibioterapie pe termen lung cu doxiciclină, minociclină sau eritromicină pentru o durată de la 3 luni la 2 ani. Eritromicina este mai puțin eficientă datorită dezvoltării rezistenței la *P. acnes*, dar este utilizată dacă tetraciclinele nu pot fi utilizate.
 - Izotretinoina (acidul 13-cis-retinoic) administrată pe cale orală într-o cură de 4 luni poate reduce excreția de sebum și poate fi necesară în cazul acneei severe. Izotretinoina orală este un teratogen puternic și poate fi asociată cu dezvoltarea tulburărilor de dispoziție, depresie, ideeație suicidară, hepatotoxicitate și hipertrigliceridemie. Este contraindicat în timpul sarcinii datorită efectelor teratogene.
 - Tratament hormonal:
 - Blocante ale receptorilor de androgeni:
 - Spironolactonă, acetat de ciproteronă, drospirenolă și flutamidă.
 - Acetatul de ciproteronă este combinat cu estrogen și este administrat în cure ca contraceptiv oral.
 - Inhibitori ai producției de androgeni suprarenale:
 - Glucocorticoizi în doză mică în acnea acută și severă.
 - Inhibitori ai producției de androgeni ovarieni:
 - Contraceptive orale care conțin estrogen sub formă de etinilestradiol combinat cu un progestativ.
 - Măsuri fizice:
 - Incizia și drenajul chisturilor.
 - Injecții intralezionale cu triamcinolon acetat.
 - Lumină (lumină albastră cu lungime de undă de 407-420 nm) și tratament cu laser.
 - Terapie fotodinamică folosind acid aminolevulinic sau aplicare de colorant verde indocian.

Q. Prezentați pe scurt cauzele precipitante, manifestările clinice și managementul eritemului multiform.

Î. Oferiți o scurtă descriere a leziunilor țintă, leziunilor irisului și leziunilor ochiului de taur.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul Stevens-Johnson.

Q. Prezentați pe scurt necroliza epidermică toxică.

Necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell)

- Începe cu eroziuni severe ale mucoasei și progresează spre detașarea difuză, generalizată a epidermei. Semnul Nikolsky este adesea pozitiv.
- Leziunile țintă nu sunt văzute.
- Mai mult de 30% piele este implicată.
- Mortalitate de până la 30%.

management

- Managementul cauzelor primare (întreruperea medicamentelor și tratamentul infecției).
- Cazurile ușoare nu necesită tratament specific. Antihistaminicele și corticosteroizii locali pot oferi o ameliorare simptomatică.
- Cazurile severe pot necesita corticosteroizi sistemici.
- Aciclovirul oral la începutul focarelor de EM asociate herpesului este util pentru a reduce numărul și durata leziunilor.
- Aciclovirul continuu este util dacă se dezvoltă EM recurent asociat herpesului.
- În SJS și TEN, echilibrul fluidelor și electroliților trebuie menținut. Gestionați leziunile bucale cu apă de gură. Anestezicele topice sunt utile în reducerea durerii și pentru a permite pacientului să ia lichide. Zonele de piele denudată trebuie acoperite cu comprese de soluție salină. Rolul steroizilor sistemici și al imunoglobulinelor intravenoase este controversat.

Q. Descrieți etiologia, caracteristicile clinice și managementul sindromului de șoc toxic stafilococic.

- O boală mediată de toxine, caracterizată prin apariția rapidă a eritemului generalizat cu descumare, febră, hipotensiune arterială și potențial insuficiență multisistem.

Etiologie

- Apare din cauza exotoxinei produse de *Staphylococcus aureus*.
- Frecvent la femeile care utilizează tampoane menstruale cu absorbție mare și la pacienții cu infecții superficiale ale pielii sau ale plăgilor chirurgicale.
- *S. aureus* elaborează toxine exfoliative care induc secreția masivă de citokine de către celulele T, ducând la febră, hipotensiune arterială și insuficiență multiorganică.

Caracteristici clinice

- După o perioadă de prodrom de 2-3 zile de stare generală, pacienții prezintă de obicei febră, frisoane, greață și dureri abdominale.
- Urmează o erupție cutanată difuză eritematoasă, nepruriginoasă, maculopapulară sau petehială, care ulterior se descuamează.
- Erupția cutanată apare inițial pe trunchi și se extinde periferic pentru a implica palmele și tălpile.
- Implicarea multisistemică include aritmii cardiace, insuficiență hepatică și renală, coagulare intravasculară diseminată și sindromul de detresă respiratorie acută. Membranele mucoase sunt scutite.

management

- Îndepărtarea factorilor incitanți, inclusiv îndepărtarea tamponului.
- Tratamentul agresiv al hipotensiunii arteriale și al potențialei insuficiențe multiorganice.
- Antibioterapie antistafilococică.

Î. Subliniați pe scurt cicatricea cheloidă și hipertrofică.

Diferențele dintre cheloid și cicatrice hipertrofică**Keloid**

- Associated with dark skin colour
- Generally develops months after injury
- Does not regress with time
- Extends beyond borders of original wound
- Commonly occurs on sternal skin, shoulders, upper arms, earlobes and cheeks
- Worsened by surgery

Hypertrophic scar

- Not associated with dark skin colour
- Develops within a month of injury
- Generally regresses with time
- Remains confined to borders of wound
- Arises in any location but usually on extensor surfaces of joints
- Improves with surgery

Tratament

- Modalitățile de tratament includ îmbrăcăminte de compresie, radiații, excizie, injecții intralezionale, cauterizare, crioterapie, chirurgie cu laser și pansamente cu gel siliconic.
- Excizia cheloidului cu bisturiu, electrochirurgie sau chirurgie cu laser va avea ca rezultat aproape 100% șanse de recidivă. Cheloizii din zone precum lobii urechii sunt mai puțin probabil să se repete.
- Excizia chirurgicală a cicatricilor hipertrofice poate fi eficientă în cazuri selectate, dar necesită respectarea meticuloasă a principiilor chirurgicale și măsuri adjuvante cum ar fi radiații, interferon intralezional sau imiquimod topic.
- Injecțiile intralesionale sunt utile în tratament. Diferiți agenți utilizați pentru injectare includ triamcinolona, 5-fluorouracil, bleomicina și interferon-a-2b.
- Înghețarea leziunilor de cheloid cu azot lichid (crioterapia) ajută la înmuierea leziunilor, ceea ce facilitează administrarea intralezională a medicației.

Î. Scrieți pe scurt despre etiologia, caracteristicile clinice și tratamentul vitiligo.

- Utilizarea unei lămpi Woods cu lumină UV în intervalul de 320-400 de rulare poate ajuta foarte mult la localizarea zonelor de perturbare a pigmentului. O examinare completă ar trebui să includă inspecția organelor genitale și a zonelor de pliuri ale pielii, deoarece aceste zone pot fi ușor trecute cu vederea.

Tratament

- Fototerapia topică cu psoralen plus ultraviolete A (UVA) (terapia PUVA) este un tratament bine stabilit pentru vitiligo non-segmentar (mai puțin eficient în vitiligo segmentar). Aplicarea locală a psoralenului este urmată o jumătate de oră mai târziu de expunerea la razele UV lungi (320-400 nm) de la lumina soarelui sau surse de lumină artificială. Cu toate acestea, este eficient doar la aproximativ jumătate dintre pacienți și are o rată mare de recidivă. Reacțiile adverse frecvente includ întunecarea pielii normale, eritem, descumare și prurit. Efectele secundare mai puțin frecvente includ efecte fototoxice, reacții fotoalergice, hiper keratoză a pielii leziunii și, mai rar, afecțiuni maligne ale pielii. Un alt agent mai puțin toxic este khellinul care este utilizat cu UVA.
- Fototerapia UVB cu bandă îngustă (NB-UVB) este tratamentul de elecție pentru pacienții cu leziuni active, răspândite sau cei cu vitiligo generalizat (>20% din suprafața corpului). Rezultatele cosmetice sunt mai bune și efectele secundare sunt mai puține cu această terapie în comparație cu PUVA.
- Aplicarea locală a corticosteroizilor cu sau fără expunere la UVA este eficientă la mulți pacienți.
- Fototerapia țintită folosind laserul excimer este utilă în tratarea vitiligoului localizat. Expunerea țintită a acestei strategii scutește pielea normală de radiațiile potențial dăunătoare.
- Aplicarea locală a inhibitorilor de calcineurină (pimecrolimus și tacrolimus) este de asemenea eficientă.
- Modalitățile chirurgicale sunt destul de eficiente în tratarea anumitor tipuri de vitiligo. Grefa autologă de piele este o metodă de alegere pentru tratarea vitiligoului stabil și focal.
- Vitiligo extins poate fi tratat prin îndepărtarea pigmentului de pe pielea pigmentată normal rămasă. Cremele de albire utilizate în acest scop includ eter monobenzilic al hidrochinonei și 4-metoxi-fenol. O altă opțiune este administrarea orală de psoralen după masă, urmată 2-3 ore mai târziu de expunerea la raze UV lungi.

Î. Numiți câteva afecțiuni care pot provoca hiperpigmentare.

• Efelide (pistrui)	• Lichen plan pigmentos
• Melasma (cloasma)	• Lupus eritematos discoid
• Acanthosis nigricans	• Melanoza indusă de medicamente (de exemplu, clofazimină, minociclină, indusă de antimalarie)
• Erupții de droguri fixe	• Agyria
• Locuri cafe-au-lait	• Ocronoza

Î. Ce sunt cafe au lait Explicați.

Î. Dă o scurtă descriere a scabiei.

Î. Ce este scabia norvegiană sau crustă?

- O dermatoză cu mâncărimi intense cauzată de acarianul *Sarcoptes scabiei* var *hominis*.
- Apare la toate vârstele, dar mai ales la copii.

Modul de transmisie

- Răspândirea extrem de contagioasă și de la persoană la persoană are loc prin contactul direct cu pielea.
- Transferați de pe haine și lenjerie de pat dacă sunt contaminate de persoane infestate imediat înainte.

Patogeneza

- Infestarea are loc atunci când femela gravidă acarianului pătrunde în piele și depune ouă.
- După 2 sau 3 zile, larvele ies și sapă noi vizuini. Se maturizează, se împerechează și repetă acest ciclu la fiecare 2 săptămâni.
- Principalele simptome ale scabiei sunt probabil un rezultat al reacției imune a gazdei la acarienii îngropați și produsele lor.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație este de 3 săptămâni. În cazurile de reinfestare, simptomele se dezvoltă în 1-3 zile.
- Pacienții cu scabie se plâng de mâncărime, care este cea mai severă noaptea.
- Alte manifestări ale pielii includ papule, vezicule, noduli și modificări eczematoase.
- Aceste leziuni implică de obicei spații web, suprafața flexoare a încheieturilor, axilelor, taliei, picioarelor, gleznelor, porțiunilor inferioare ale feselor și zonelor genitale.
 - La femei, mâncărimea mameloanelor asociată cu erupția papulară pruriginoasă generalizată este caracteristică.
 - La bărbați, papulele cu mâncărime de pe scrot și penis sunt practic patognomonice.
 - La sugari și copiii mici, scabia afectează adesea fața, capul, gâtul, scalpul, palmele și tălpile și există adesea o afectare generalizată a pielii.
- Semnul patognomic este vizuina, tunelul liniar în care trăiesc acarienii. Acestea apar ca linii scurte, ondulate, solzoase, gri pe suprafața pielii și sunt cel mai ușor de găsit pe mâini și picioare, în special în spațiile degetelor, eminente tenare și hipotenare și pe încheieturi. Ele sunt adesea ratate dacă pielea a fost zgâriată, a devenit secundar infectată sau dacă este prezentă eczemă.
- Infecția secundară poate apărea cu *stafilococ*, *streptococ* sau ambele.

Scabie cu crustă sau norvegiană

- Scabia crustă, cunoscută și sub denumirea de scabie norvegiană (din cauza descrierii sale inițiale la pacienții norvegieni cu lepră), apare la pacienții cu tulburări neurologice sau cu imunosupresie inclusiv HIV.
- Numărul de acarienii crește rapid din cauza răspunsului imun afectat, lipsei de prurit sau incapacității fizice a pacientului de a se scarpina.
- Prezintă cu îngroșare și cruste marcate ale pielii, în special pe mâini, deși este adesea implicat întregul corp, inclusiv fața și scalpul.
- Unghiile prezintă adesea hipercheratoză.
- Transmiterea prin fomite este posibilă, deoarece acarienii supraviețuiesc pe pielea desprinsă din mediu.

Diagnostic

- Scabia este de obicei diagnosticată pe anamneză și examen.
- Diagnosticul definitiv se bazează pe identificarea microscopică a acarienilor sau a ouălor din răzuirea pielii unei vizuini.

Tratament

- Este important să tratați toți membrii gospodăriei afectate în același timp.
- Toate hainele și lenjeria de pat trebuie spălate la temperaturi peste 50°C. Articolele care nu pot fi spălate pot fi păstrate într-o pungă de plastic sigilată timp de cel puțin 48 până la 72 de ore sau într-un congelator la -20°C timp de 72 de ore.

Tratament topic

Sulf

- Este cel mai vechi antiscabietic care este folosit ca unguent (2-10%).
- După o baie, se aplică unguent cu sulf și se freacă bine în piele pe tot corpul timp de 2-3 nopți consecutive.

- Unguentul topic cu sulf este dezordonat, urat mirositor, pătează hainele și poate duce la dermatită iritantă în climat cald și umed.
- Are avantajul de a fi ieftin. Este, de asemenea, o alternativă sigură pentru tratamentul scabiei la sugari, copii și femeile gravide.

Benzoat de benzil

- Benzoatul de benzil este utilizat ca emulsie 25%, iar perioada de contact este de 24 de ore.
- Ar trebui aplicat sub gât de trei ori în decurs de 24 de ore fără o baie intermediară.
- De asemenea, poate provoca dermatită iritantă pe față și scrot.
- Este de evitat la copiii cu vârsta sub 2 ani. Deși nu au fost observate efecte adverse în timpul sarcinii, ar trebui utilizat dacă sulful sau permetrinul nu sunt disponibile.

Crolamilon

- Crotamitonul este folosit sub formă de cremă sau loțiune 10%.
- Se aplica de doua ori pe zi timp de 5 zile consecutive dupa baie si schimbarea hainelor.
- Rata de succes variaza între 50 și 70%.
- Are unele efecte antipruriginoase.

Malathion

- Malathionul este un insecticid organofosfat care blochează ireversibil enzima acetilcolinesteraza.
- Este rar utilizat din cauza potențialului de efecte adverse severe.

Lindan

- Lindanul, cunoscut și sub numele de hexaclorura de gamma benzen, acționează asupra sistemului nervos central al insectelor și duce la creșterea excitabilității, convulsii și moarte.
- O singură aplicare de 6 ore de cremă 1 % este eficientă în tratamentul scabiei.
- Rareori poate provoca toxicitate SNC, convulsii și moarte. Pentru a-și reduce efectele adverse, trebuie aplicat pe pielea rece și uscată timp de numai 6 ore, după care întregul corp este spălat cu apă și săpun.
- Nu trebuie utilizat la sugari, paciente gravide sau dacă pielea este inflamată și excoriată.

Permetrin

- Permetrinul este un piretroid sintetic și un insecticid puternic.
- Este foarte eficient împotriva acarienilor cu o toxicitate scăzută la mamifere.
- Cremele dermice cu Permetrin 5% se aplică peste noapte o dată pe săptămână timp de 2 săptămâni pe întregul corp, inclusiv pe cap la sugari. Perioada de contact este de aproximativ 8 ore.
- Poate fi utilizat în siguranță la copiii cu vârsta > 2 luni și este considerat un tratament de elecție. Cu toate acestea, este cel mai scump dintre toate scabicidele topice.

Terapie orală

- Ivermectina este un scabucid eficient. Suprimă conducerea impulsurilor nervoase în sinapsele nervoase-musculare ale insectelor prin stimularea acidului gamma-aminobutiric de la terminațiile nervoase presinaptice și îmbunătățirea legării de receptorii postsinaptici.
- Două doze de ivermectină (200 pg/kg greutate corporală la 2 săptămâni distanță) sunt eficiente.
- Efectul toxic al ivermectinei după o singură doză pentru scabie pare a fi nesemnificativ. Este relativ sigur după o singură doză cu reacții adverse precum dureri de cap, prurit, dureri la nivelul articulațiilor și mușchilor, febră, erupții cutanate maculopapulare și adenopatie limfatică rar raportate.
- Este contraindicat la pacienții cu alergii la ivermectină și tulburări ale SNC. De asemenea, nu este indicat în timpul sarcinii, alăptării și copiilor sub 5 ani.

Î. Scrieți o scurtă notă despre pediculoză.

- Cauzat de infestarea cu păduchi.
- Frecvent la școlari, la persoanele fără adăpost și la refugiați.

- Diagnostic prin inspecție clinică pentru lendini (ouă; arată ca coji albicioase; găsite atașate la baza șuvițelor de păr în apropierea scalpului), nimfe (păduchi tineri) și paraziți adulți; pieptănarea poate ajuta în acest sens.

Păduchi de cap (*Pediculus humanus capitis*)

- Transmiterea are loc de la persoană la persoană și indirect prin pălării, haine sau huse de pernă.
- Se prezintă cu erupție cutanată și prurit.
- Infecția persistentă este adesea asociată cu infecția secundară a scalpului și este o cauză importantă a impetigo.
- Din cauza pruritului și a tulburărilor de somn ulterioare și a dificultăților de concentrare, copiii infestați pot avea rezultate slabe la școală.

Păduchi de corp (*Pediculus humanus corporis*)

- Transmiterea are loc de la persoană la persoană prin hainele infestate.
- Un vector pentru tifos epidemic, febră recidivă și febră de tranșee.

Păduchi pubian (*Phthirus pubis*)

- Infestează părul pubian și ocazional alte zone păroase, cum ar fi genele.
- Se transmite de obicei în timpul actului sexual.
- Prin urmare, tratamentul trebuie să includă partenerul pacientului.

Tratament

- Îndepărtarea fizică prin pieptănare umedă (la fiecare 1-3 zile timp de cel puțin 2 săptămâni) este suboptimă.
- Aplicare locală de lindan, malathion, per metin și spinosad. Tratamentele disponibile distrug păduchii, dar nu distrug ouăle în mod fiabil. Tratamentul repetat timp de 7-10 zile mai târziu este necesar pentru eradicarea completă. Ivermectina orală este, de asemenea, eficientă.
- Tratamentul infecției bacteriene secundare.

Î. Ce sunt negii? Discutați despre tratamentul lor.

- Negii sunt manifestările cutanate ale papilomavirusului uman (HPV).
- Negii pot exista sub diferite forme:
 - Negii obișnuiți (*verruca vulgaris*) apar ca papule neregulate, cu suprafață verrucoasă, care variază ca mărime, formă și număr. Acestea sunt distribuite oriunde pe corp și sunt asimptomatice.
 - Negii plantari (*verruca plantaris*) apar pe aspectele plantare și sunt plăci keratotice dureroase cu zona centrală deprimată.
 - Negii plate sau plane (*verruca plana*) sunt papule netede, de culoarea pielii și cu vârful plat, care se văd mai frecvent pe față sau mâinile copiilor.
 - Negii localizați în regiunea ano-genitală se datorează transmiterii sexuale a virusului și sunt cunoscuți ca veruci venerice sau genitale. Sunt cauzate de mai multe tulpini de virus papiloma uman (HPV). Ele pot varia de la culoarea cărnii la alb, roz sau maro. Locațiile implicate la femei pot fi colul uterin, vaginul, vulva, meatul uretral și regiunea perianală. La bărbați, pot fi implicate scrotul, diafisul penisului, corona și sub preput și regiunea perianală. *Condilomul acuminat* este un tip de neg veneric care prezintă o creștere vegetativă sau asemănătoare conopidă. HPV 16 și 18 sunt cel mai frecvent asociate cu carcinomul cervical invaziv. Vaccinul HPV poate fi oferit femeilor după vârsta de 11-12 ani. Cu toate acestea, screening-ul cancerului de col uterin este încă recomandat la femeile vaccinate.

Tratament

- Nicio terapie nu s-a dovedit eficientă în obținerea remisiunii complete la fiecare pacient.
- Acestea pot fi distruse prin aplicare locală de acid salicilic (10-20%), imiquimod (5% cremă), crioterapie cu azot lichid, cauterizare chimică (50-100% acid tricloroacetic sau fenol), cauterizare electrică sau îndepărtare chirurgicală.
- Sinecatechinele, un amestec de 8 catechine, sub formă de unguent 15% pot fi aplicate de către pacient pentru tratamentul verucilor genitale externe și perianale.
- Rășina de podofilină 25% în alcool este eficientă în condiloamele acuminate.
- Injectarea de bleomicina în neg poate fi utilizată ca agent de linia a doua dacă alții eșuează.
- Retinoizii sistemici au capacitatea de a modifica cheratinizarea și de a accelera eliminarea verucilor prin inducerea unei dermatite iritante.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul pemfigusului vulgar.**Î. Care este semnul lui Nikolsky?**

- Pemfigusul vulgar (PV) este o boală cronică veziculoasă și erozivă caracterizată prin formarea de vezicule intraepiteliale. Poate duce la implicarea sistemică din cauza exsudației lichide sau a infecției.
- PV afectează ambele sexe în mod egal.
- Boala este cea mai răspândită între decadele a patra și a șasea de viață.
- Putern asociat cu HLA-DR4 și HLA-DR6.

Etiologie

- Deși etiologia precisă a PV nu este clară, se știe că implică un mecanism autoimun cu anticorpi IgG care modifică joncțiunile intercelulare epiteliale. Acești anticorpi vizează desmogleina 3 și mai târziu desmogleina 1. Desmogleinele aparțin unei subfamilii de molecule de adeziune celulară găsite în desmozomi.
- Pemfigusul poate fi, de asemenea, indus de medicamente. Unii agenți cunoscuți care induc PV sunt sulfonamidele, penicilinele și medicamentele antiepileptice.

Caracteristici clinice

- În majoritatea cazurilor (75%), leziunile bucale sunt prima manifestare a bolii.

Cavitatea bucală

- Leziunile cuprind la început mici vezicule asimptomatice, cu pereți foarte subțiri și care se rup ușor dând naștere la eroziuni dureroase și hemoragice.
- În timp ce leziunile pot fi localizate oriunde în cavitatea bucală, ele se găsesc cel mai adesea în zonele supuse traumei de frecare, cum ar fi mucoasa obrazilor, limba, palatul și buza inferioară.
- Leziunile pot persista în cavitatea bucală timp de câteva luni înainte de a evolua către piele și alte mucoase! membrane (nas, faringe, laringe, esofag, vulva, penis sau anus).

Leziuni ale pielii

- Leziunea primară a PV este un blister flasc umplut cu lichid limpede, care apare pe piele normală sau pe o bază eritematoasă.
- veziculele sunt fragile; prin urmare, veziculele intacte pot fi rare.
- Conținutul devine în curând tulbure sau veziculele se rup producând eroziuni panful care este cea mai comună prezentare a pielii.
- Eroziunile sunt adesea mari din cauza tendinței lor de a se extinde periferic odată cu scurgerea epitelului.
- Semnul lui Nikolsky este pozitiv — Aplicați presiune pe blister sau frecați în lateral pielea peri-lezională sau pielea normală cu un tampon de vată sau cu degetul; un răspuns pozitiv este indicat prin extinderea veziculei (semnul direct Nikolsky) și/sau îndepărtarea epidermei în zona imediat ce înconjoară blisterul sau pielea normală (semnul indirect Nikolsky). De asemenea, este pozitivă la pacienții cu TEN, sindrom de piele opărită stafilococică, impetigo bulos și epidermoliza buloasă. Acest semn este de obicei negativ în pemfigoid bulos.

Diagnostic

- Confirmarea este asigurată de studiul de biopsie histologică care arată prezența veziculelor intraepiteliale, acantolizei și celulelor acantolitice (celule Tzanck).
- Celulele Tzanck pot fi demonstrate și într-un frotiu prelevat de la baza unei vezicule sau eroziune orală. Acestea sunt celule epidermice rotunjite cu nuclei mari densi, nucleoli tulburi sau absenți și citoplasmă bazofilă abundentă. Celulele Tzanck sunt, de asemenea, observate în veziculele de varicela și herpes zoster.
- Evaluarea directă prin imunofluorescență a specimenelor de leziuni proaspete dezvăluie IgG (sau ocazional IgM) și fragmente de complement în spațiul intercelular.

Tratament

- Echilibrul fluidelor și electroliților și poate fi necesar un sprijin nutrițional.
- Pastilele bucale anestezice pot reduce durerea ulcerelor bucale ușoare până la moderate.
- Antibioticele pot fi necesare pentru a controla infecțiile.
- Pentru a inhiba producția de anticorpi agresori, sunt necesare doze moderate de corticosteroizi pe cale orală sau intravenoasă.
- Imunosupresoare precum azatioprină, metotrexat, ciclosporină, ciclofosfamidă sau micofenolat de mofetil pot fi utilizate dacă steroizii nu ajută.

- Rituximab, un anticorp monoclonal anti-CD20, ajută în pemfigusul vulgar refractar la tratament.

Q. Definiți pemfigoid sau pemfigoid bulos. Descrieți pe scurt etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul acestuia.

- Pemfigoidul bulos (BP) sau pemfigoidul este o boală cronică, autoimună, subepidermică și cu vezicule a pielii care implică rareori mucoasele.
- Afectează în primul rând persoanele în vârstă din deceniile a cincea până la a șaptea de viață, cu o vârstă medie de 65 de ani la debut.

Etiologie

- BP se caracterizează prin prezența autoanticorpilor IgG specifici pentru antigenele hemidesmozomale (BP1 80 și BP230) prezenți în membrana bazală.
- BP poate fi precipitată de iradierea ultravioletă, terapia cu raze X și expunerea la unele medicamente (furosemid, ibuprofen și alți agenți antiinflamatori nesteroidieni, captopril, penicilamină și antibiotice).
- Se poate dezvolta la scurt timp după vaccinare, în special la copii.
- Ocazional este asociat cu afecțiuni maligne sistemice.

Caracteristici clinice

- Pacientul prezintă adesea leziuni buloase generalizate pe fond eritematos sau urticarian.
- Bulele tensionate apar pe orice parte a suprafeței pielii, cu predilecție pe zonele de îndoire ale pielii. Leziunile buloase au de obicei lichid limpede, dar pot conține și lichid hemoragic.
- Prurit sever este prezent în majoritatea cazurilor.
- Afectarea mucoasei orale și oculare apare rar și, atunci când este văzută, are o semnificație clinică minoră.
- Bulele se vindecă de obicei fără cicatrici.
- Recidivele apar mai rar decât PY.
- 30-50% dintre pacienți au asociat boli neurologice, inclusiv tulburări cognitive majore, boala Parkinson, accident vascular cerebral, epilepsie și scleroză multiplă.

Diagnostic

- Studiile de imunofluorescență directă demonstrează depozite de anticorpi și complemente într-o bandă liniară la joncțiunea dermo-epidermică.
- Imunofluorescența indirectă și ELISA arată prezența autoanticorpilor IgG circulanți în ser.

Tratament

- Cele mai frecvent utilizate medicamente sunt agenții antiinflamatori (de exemplu corticosteroizi, tetraciline și dapsona) și, dacă este necesar, imunosupresoare (de exemplu azatioprină, metotrexat, micofenolat mofetil și ciclofosfamidă).

Î. Care sunt dermatofitozele comune? Descrieți-le pe scurt.

Î. Ce este reacția id?

- Dermatofitoza, cunoscută și sub numele de pecingine sau tinea, este o infecție cronică a pielii, părului sau unghiilor de către dermatofite (un grup de ciuperci care invadează stratul superficial al epidermei și supraviețuiesc pe cheratina pielii, părului și unghiilor). Speciile de *Trichophyton*, *Microsporum* și *Epidermophyton* sunt numite dermatofite.

Tipuri

- Dermatofitoza pielii glabre este numită tinea corporis. Leziunile sunt circinate (de unde și termenul „pecingine”) și papule pruriginoase, tematice, care se măresc pentru a forma un inel. Granițele sunt neregulate, ridicate și active. Centrul este relativ normal.
- În tinea cruris, leziunile încep de la vârful inghinal și se extind până la partea interioară a coapselor, organelor genitale, perineului sau regiunilor fesiere.
- Dermatofitoza piciorului se numește tinea pedis (picior de atlet). Acest lucru se poate manifesta ca fisurare a țesăturilor degetelor de la picioare, descuamarea suprafețelor plantare sau vezicule din jurul rețelelor degetelor și tălpilor.
- Dermatofitoza scalpului este cunoscută sub numele de tinea capitis. Aceasta se prezintă de obicei ca zone circulare de alopecie și descuamare. Tipul „kerion” se caracterizează printr-o reacție inflamatorie intensă. În așa-numita „infecție cu endotrix”, firul de păr se rupe la suprafața pielii, lăsând firele de păr vizibile sub formă de puncte negre pe scalp.
- Dermatofitoza zonei cu barbă este cunoscută sub numele de tinea barbae.

- Tinea unguium (onicomicoza) se prezintă sub formă de unghii albe decolorate sau îngroșate și unghii care se prăbușesc cretași. Hiperkeratoza subunguala poate fi prezenta. Factorii de risc pentru dezvoltarea onicomicozei (ciuperci care provoacă afectarea unghiilor) includ atopia, diabetul zaharat, imunosupresia, insuficiența vasculară periferică, încălțăminte ocluzivă și traumatismele unghiilor.

Reacția Id

- Reacția dermatofitid sau id este un răspuns difuz de hipersensibilitate la o dermatoză primară în altă parte a corpului.
- Apar frecvent în cadrul unei dermatofitoze, dar poate apărea și cu dermatită alergică de contact concomitentă sau infecție bacteriană superficială.
- Caracteristicile caracteristice includ mâncărime și distribuția generalizată și simetrică a papulelor suculente monomorfe (și chiar, uneori, veziculelor), care pot dura câteva săptămâni sau mai mult.
- Tratamentul include steroizi topici și antihistaminice.

Diagnostic

- Pe baza istoricului și a descoperirilor caracteristice cutanate.
- Confirmat prin microscopie cu hidroxid de potasiu (**KOH**), cultura fungică și biopsie cutanată sau unghială.
- Examinarea cu lampă Wood utilă în confirmarea unei infecții a părului cu dermatofite zoofile (de ex. *Microsporum*) care produc fluorescență albastru-verde.

Tratament

- Terapia topică este eficientă în leziunile ușoare sau moderat severe. Rareori eficient în tinea unguium și tinea capitis.
- Pentru tinea capitis și barbae, crema sau șamponul cu ketoconazol poate fi folosit ca adjuvant. Terapia sistemică este adesea necesară.
- Pentru tinea corporis, cruris și pedis, terapie topică folosind clotrimazol, ketoconazol sau miconazol aplicate de două ori pe zi timp de 4 săptămâni.
- Pentru tinea unguium distală, amorolfina 5%, tioconazolul 28% sau ciclopirox olamină 8% pot fi încercate.
- Leziunile mai severe și care nu răspund sunt tratate cu griseofulvină 500-1000 mg pe zi, fluconazol 400 mg pe zi, itraconazol 200 mg pe zi sau terbinafină 250 mg pe zi. Perioada de tratament este de 6-12 săptămâni. Fluconazolul poate fi administrat și în doză de 150-300 mg o dată pe săptămână timp de 6-12 luni.

Î. Scrieți o scurtă notă despre tinea versicolor sau pitiriasis versicolor.

- Tinea versicolor este cauzată de o ciupercă nondermatofită, *Malassezia furfur* (cunoscută și sub numele de *Pityrosporum ovate*), care este un locuitor normal al pielii. Infecția este favorizată de căldură și umiditate.
- Leziunile tipice constau din macule ovale solzoase, papule și pete concentrate pe piept, umeri și spate și rareori pe față. Pe pielea închisă la culoare, apar ca zone hipopigmentate, în timp ce pe pielea deschisă la culoare sunt ușor hiperpigmentate.
- Alte boli au fost asociate cu tinea versicolor. Acestea includ sindromul Cushing, hiperhidroza și starea imunitară alterată, cum ar fi HN.
- Un preparat **KOH** din leziuni de descuamare care demonstrează hife scurte caracteristice, muc de trabuc și spori în grupuri asemănătoare spaghetelor și chiftelelor.
- Lampa din lemn prezintă un pigment încă evident în zonele de tinea versicolor; în vitiligo, există o pierdere totală a pigmentului în zonele afectate.
- Tratamentul include aplicarea locală de soluții care conțin sulf, acid salicilic sau sulfură de seleniu sau imidazol (miconazol, clotrimazol și ketoconazol) sau triazoli (fluconazol și itraconazol).
 - Lotiunea cu sulfura de seleniu se aplică generos pe zonele afectate ale pielii timp de 2 săptămâni; fiecare aplicare este lăsată să rămână pe piele timp de cel puțin 10 minute înainte de a fi spălată. În cazurile rezistente, aplicarea peste noapte poate fi utilă.
 - Antifungicele topice imidazol sau triazol pot fi aplicate în fiecare seară timp de 2 săptămâni.
- Terapia orală este, de asemenea, eficientă pentru tinea versicolor și este adesea preferată de pacienți, deoarece este mai convenabilă și consumă mai puțin timp. Ketoconazolul (200 mg pe zi timp de 10 zile sau 400 mg pe zi timp de 2 zile, deși mai puțin eficient), fluconazolul (300 mg stat și se repetă după 2 săptămâni; sau 150-300 mg pe săptămână timp de 2-4 săptămâni) și itraconazol (200 mg pe zi timp de 7 zile sau doar 400 mg) sunt agenții preferați.

Q. Descrieți acanthosis nigricans.

- Prezintă zone de piele simetrice, întunecate, care sunt îngroșate și descrise ca „catifelate” ca textură și situate în zone cu pliuri, cum ar fi axilele, gâtul și zona inghinală.
- Alte locații includ fața, coatele, genunchii și mâinile.

- Acanthosis nigricans poate fi împărțit în trei tipuri.
 - Tipul I este asociat cu boli maligne, în special carcinoame gastrice și pulmonare; se poate dezvolta acut.
 - Tipul II este familial, moștenit ca autosomal dominant și este de obicei evident la naștere sau se poate dezvolta mai târziu în copilărie.
 - Tipul III este cea mai frecventă formă și este asociată cu obezitatea, tulburările rezistente la insulină și alte tulburări endocrine, inclusiv diabetul zaharat, boala Cushing, boala Addison, pinealomul și stările hiperandrogenice și hipogonade. Unele medicamente au fost legate de dezvoltarea acanthosis nigricans, inclusiv contraceptivele orale, insulina, glucocorticoizii, acidul nicotinic și metiltestosteronul.

Tratament

- Tratați boala de bază.
- Reduceți greutatea în acanthosis nigricans legate de obezitate.
- Unii pacienți pot beneficia de medicamente precum metformin, izotretinoin oral, acid retinoic local, acid salicilic local și ulei de pește oral.

Î. Discutați pe scurt despre afecțiunile maligne comune ale pielii.

Afecțiuni maligne ale pielii

Comun	Mai puțin frecvente
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinom bazocelular (forma cea mai de cancer de piele) • Carcinom cu celule scuamoase • boala Bowen 	<ul style="list-style-type: none"> • Melanomul malign • Limfoame cutanate cu celule T (de exemplu, micoză) • Sarcomul lui Kaposi • Carcinom apocrin al pielii • Tumori metastatice maligne

Carcinom bazocelular

- Cel puțin de trei ori mai frecvent decât carcinomul cu celule scuamoase.
- Apare de obicei pe zonele de piele expuse la soare. Expunerea la soare între orele 10 și 16 este considerată a fi cea mai dăunătoare.
- Nasul este cel mai frecvent loc.
- Zonele cu risc ridicat de recidivă tumorală includ regiunea periorbitală, pleoapele, pliul nazolabial, regiunea postauriculară, pavilionul, canalul urechii, fruntea și scalpul.
- Cea mai caracteristică prezentare este leziunea asimptomatică nodulară sau nodulo-ulcerativă care are calitate perlata și conține vase telangiectatice. Se dezvoltă frecvent cruste și sângeri în centrul tumorii.
- Are tendința de a fi distructiv local.

Tratament

- Carcinomul bazocelular metastazează rar și, prin urmare, de obicei nu este necesară o examinare metastatică.
- Opțiunile de tratament includ chirurgia micrografică Mohs (folosind controlul microscopic pentru a evalua amploarea invaziei tumorii înainte de excizia chirurgicală), criochirurgia, radioterapie, electrodesiccare și chiuretaj și excizie simplă. Aceste metode au rate de vindecare cuprinse între 85 și 95%.
- Alte opțiuni includ aplicarea locală de imiquimod, 5-fluorouracil, interferon-α intralezional și terapia fotodinamică folosind fotosensibilizatori precum acidul aminolevulinic și esterul său metilat și aminolevulinat de metil.

Carcinom cu celule scuamoase

- De asemenea, tinde să apară pe porțiunile expuse la soare ale pielii, cum ar fi urechile, buza inferioară și partea dorsală a mâinii.
- Leziunile cronice ale soarelui, locurile de arsuri anterioare, expunerea cronică la arsenic, ulcerale cutanate cronice și locurile de terapie anterioară cu raze X predispun la dezvoltarea carcinomului cu celule scuamoase.
- Keratoza actinică, care apare ca pete solzoase roșii pe zonele pielii expuse cronic la soare (fața și părțile dorsale ale mâinilor), este un potențial precursor al carcinomului cu celule scuamoase. Populația cu risc înalt de a dezvolta keratoză actinică include vârstnicii și persoanele care primesc terapie imunosupresivă și terapie cu psoralen plus ultraviolete A și expunerea la arsenic. Aproximativ 5% din keratoza actinică va evolua spre carcinom local invaziv.
- Cărcinoamele cu celule scuamoase sunt, de asemenea, frecvent asociate cu virusul papiloma uman (HPV).

- Condițiile inflamatorii cronice pot duce, de asemenea, la transformarea keratinocitelor în carcinom cu celule scuamoase. Aceste afecțiuni includ ulcere venoase cronice, leziuni de lupus eritematos discoid, lichen plan eroziv și limfedemul.
- Carcinomul cu celule scuamoase in situ, cunoscut și sub numele de boala Bowen, are și un potențial malign invaziv. Aceste leziuni se prezintă clinic sub formă de papule și plăci eritematoase roz, bine definite, oriunde pe corp, inclusiv pe trunchi, pleoape, mâini, picioare, față și zona genitală. Leziunile pot avea scuamă și pot sângera.
- Tumorile care apar în zonele neexpuse la soare sau cele care provin de novo pe zonele de piele expuse la soare sunt prognostic mai rău datorită tendinței mai mari de a metastaza.
- Se prezintă în mod obișnuit ca un plastru roșu, descuamat și îngroșat pe pielea expusă la soare. Pot apărea ulcerări și sângeri. Dacă nu este tratată, se poate dezvolta într-o masă mare.

management

- În carcinomul cu celule scuamoase, ganglionii limfatici regionali trebuie examinați în mod obișnuit, în special pentru tumorile cu risc crescut care apar pe buze, urechi, regiunile perianale și perigenitale sau dacă tumora apare în locurile de ulcerare cronice, cicatrici ale arsurilor sau locurile de tratament anterior cu radioterapie.
- Opțiunile de tratament sunt similare cu cele pentru carcinomul bazocelular.

Melanomul malign

- Factorii de risc includ sensibilitatea la soare, pielea albă, părul blond, ochii deschisi la culoare, tendința de a piștrui, antecedentele familiale de melanom (risc crescut de 8-12 ori), nevi displazici și imunosupresia.
- Expunerea la ultraviolete solare este cel mai important factor de risc pentru mediu. Neevi melanocitari (alunițe) sunt, de asemenea, factori de risc pentru dezvoltarea viitoare a melanomului.
- Numărul total de nevi de peste 100 de nevi crește riscul de melanom de șapte ori.
- Aproape 60% se prezintă inițial ca maculă sau placă cu expansiune superficială, pigmentată neregulată. Unele se prezintă ca creșteri nodulare.
- La un pacient cu o leziune pigmentată, caracteristicile clinice importante care sugerează un diagnostic de melanom malign sunt ABCDE:
 - Leziune asimetrică.
 - Bord neregulat.
 - Culoare neregulată.
 - Diametru mai mare de 6 mm.
 - Altitudine neregulată.
- Deoarece aproape 30% dintre melanoame se dezvoltă în alunițe preexistente, o modificare a oricărui nev ar trebui considerată suspectă de transformare malignă.

Modificări semnificative ale nevelui melanocitar (aluniță) care sugerează dezvoltarea melanomului

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mâncărime • Mărirea dimensiunii • Reducerea sau creșterea pigmentării • Sângerare | <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerație • Schimbarea formei sau a culorii • Neregularitatea suprafeței sau marginii |
|--|---|

- Diagnosticul se face prin biopsie pe toată grosimea, incluzând țesutul subcutanat subiacent și marginile clare de 1-2 mm. Dacă leziunea este mare, pot fi efectuate biopsii prin incizie sau cu pumn.

Tratament

- Pentru boala locală, excizia chirurgicală este curativă.
- Pacienții cu melanom neulcerat < 1 mm adâncime este puțin probabil să aibă metastaze ganglionare și nu necesită o evaluare chirurgicală suplimentară a ganglionilor limfatici.
- Biopsia ganglionului limfatic sentinela este importantă la pacienții diagnosticați cu un melanom cu trăsătură intermediară (1-4 mm) și ganglioni negativi clinic. În această tehnică, ganglionul limfatic de drenaj este identificat prin injectarea de radioizotop adiacent tumorii primare. Nodul este apoi identificat folosind radioscintigrafie și apoi îndepărtat pentru a căuta orice dovadă histologică de metastază.
- Pacienții cu tumoră metastatică în ganglionul sentinela și cei care au metastaze ganglionare evidente clinic trebuie supuși rezecției ganglionilor limfatici cu terapie adjuvantă post-chirurgicală (interferon- α -2b) ca terapie opțională.
- Pacienților cu melanom avansat li se poate oferi, de asemenea, terapie sistemică, cum ar fi interleukin 2, vemurafenib, ipilimumab, dacarbazină, temozolomidă, paclitaxel și terapie combinată.

Capitolul 5

Boli ale nervilor Sistem

Q. Discutați semnele leziunii motorului superior și inferior al neuronului motor.

Semn	Neuronul motor superior	Neuronul motor inferior
<ul style="list-style-type: none">• Slăbiciune• Ton• Reflex (tendon)• Reflex (superficial)• Răspuns plantar• Nutriția musculară• Fasciculații• Mișcări bilaterale (ochi, față, maxilar, gât)• Reacția de degenerare• Conducție nervoasă	<ul style="list-style-type: none">• Mișcările voluntare sunt deranjat• Hipertonie (spasticitatea cuțitului)• Creștere, \pm clonus• Absent sau scazut• Extensor• Atrofie de neutilizare• Absent• Scutit• Absent• Normal	<ul style="list-style-type: none">• Paralizia mușchilor furnizați de acel segment sau nerv• hipotonie• Scăzut sau absent• Absent sau scazut• Flexor sau absent• Atrofie marcată• Prezent• Afectat• Prezent• Anormal

Q. Descrieți reflexul plantar și reflexul plantar extensor.

Î. Care sunt metodele alternative de a provoca reflexul plantar?

- Reflexul plantar este un reflex superficial deservit de segmentul S) al măduvei spinării. Este un reflex nociceptiv.
- Descriș în detaliu mai întâi de Babinski.
- Fibrele aferente călătoresc în nervul tibial, care este o ramură a nervului sciatic, pentru a se transmite în segmentele de cordon L 5 la S] . Fibrele eferente din măduva spinării se deplasează înapoi în nervul sciatic care se împarte în nervii tibial și peroneal. Fibrele care alimentează flexorii degetelor de la picior călătoresc în nervul tibial, în timp ce cele care alimentează extensorii degetelor de la picior călătoresc în nervul peronier pentru a ajunge la picior.
- Metoda de elicitare.
 - Poziția pacientului – în decubit dorsal, cu șoldul și genunchiul extinse (un răspuns în sus, poate să nu apară cu genunchiul flectat).
 - Stimul – ușor nociceptiv prin apăsare blândă, dar fermă, cu vârful tastei.
 - Locul – stimulul direcționat pe partea exterioară a călcâiului înainte spre degetul mic, iar la atingerea pernei piciorului, îndreptat transversal peste pernuța metatarsiană de la baza degetului mic la baza degetului mare. Stimulul ar trebui să se oprească înainte de baza degetului mare.
- Răspunsul normal se caracterizează prin următoarele:
 - Flexor - constă în flexia degetului mare la nivelul articulației metatarsofalangiene cu aducția altor degete.

Răspunsuri anormale

- Absent - nu se vede niciun răspuns.
 - Cauze - talpă groasă, neuron motor inferior sau leziuni ale neuronului senzorial de ordinul întâi.
- **Extensor** — **extensia** (dorsiflexia) degetului mare cu sau fără evantai ale altor degete (abducție). Acesta se numește semnul lui Babinski. Ventilarea degetelor de la picioare fără extensia mare a degetelor de la picioare este de mică importanță. Răspunsul complet dezvoltat este, de asemenea, însoțit de flexia dorsală a gleznei și flexia articulației șoldului și genunchiului și abducție ușoară a coapsei, ducând la retragerea piciorului la stimularea plantară.
 - Cauze — sugari și copii până la 1 an, în timpul somnului profund (fiziologic, din cauza tractului corticospinal imature sau nemielinice), leziuni ale tractului corticospinal deasupra segmentului SI, comă profundă, sub anestezie generală, intoxicație alcoolică, hipoglicemie și stadiu postictal (când este patologic).

- Nu utilizați niciodată termenul „semn negativ Babinski” pentru un răspuns normal; răspunsul flexor plantar fiind descrierea adecvată
- Retragera — în tălpile sensibile, poate apărea retragera voluntară, ceea ce duce la dificultăți de interpretare.

Fiziologie

- Răspunsul plantar este un reflex spinal. Este o parte a reflexului flexor spinal și constă în scurtarea membrului la expunerea la stimuli nociceptivi. Odată cu maturizarea sistemului nervos și în principal datorită mielinizării tractului corticospinal, acest răspuns este modificat la un răspuns normal tipic sub control supraspinal. Odată cu întreruperea influenței corticospinale, modelul infantil reapare.

Metode alternative pentru a provoca reflexul plantar

- Metoda descrisă mai sus este probabil cea mai fiabilă metodă pentru elicitarea reflexului plantar; totuși, uneori poate eșua sau produce un răspuns echivoc. Alte metode pot fi apoi utilizate pentru a obține răspunsul.
 - Semnul lui Chaddock — stimulul este aplicat de-a lungul aspectului lateral și dorsal al piciorului, sub maleola externă.
 - Reflexul lui Oppenheim - presiunea fermă este aplicată de-a lungul tibiei de sub genunchi până la gleznă cu degetele arătătorului și degetului mijlociu al examinatorului.
 - Semnul lui Gordon — mușchiul gambei este stors.
 - Semnul lui Schaefer — tendonul lui Ahile este stors.

Î. Discutați despre hemiplegie la un bărbat în vârstă. Dați diagnosticul diferențial, investigațiile și tratamentul.

- Hemiplegia este paralizia unei părți a corpului (hemipareza indică slăbiciune a unei părți a corpului).

Cauze

Debut	Cauza
• Acut • Accident vascular cerebral • Traume • Altele	Infarct cerebral (trombotic, embolic), hemoragie intracerebrală (hipertensivă), hemoragie subarahnoidiană (SAH) cu hemoragie intracerebrală sau ischemie Hematom epidural, hematom subdural, contuzie cerebrală Meningită, encefalită, post-convulsii (paralizia Todd), migrenă hemiplegică (de obicei la pacienții mai tineri), abuz de droguri (cocaină, amfetamina), encefalopatie hipertensivă (rar)
• Subacută	Metastaze cerebrale, hematom subdural, neoplasme maligne cu creștere rapidă (gliom malign), granuloame (tuberculare, fungice), abcese piogene (infecție metastatică, posttraumatică), scleroză multiplă, hipoglicemie
• Cronică	Neoplasme cu creștere lentă, boală a neuronului motor (rar)

- Cea mai frecventă cauză a hemiplegiei la vârstnici este infarctul cerebral. Următoarea cauză comună este neoplasmul, fie primar, fie metastatic. Cea mai frecventă tumoră primară este glioblastomul, în timp ce cele mai frecvente metastaze sunt din plămâni.
- Tumorile și granuloamele cu creștere lentă sunt relativ mai frecvente la grupa de vârstă mai tânără.
- Leziunile măduvei spinării cauzează rareori hemiplegie. Leziunea Brown-Sequard a cordonului poate provoca hemiplegie.

Evaluare clinică

- Întrebați despre debutul și progresia hemiplegiei; orice simptom asociat legat de sistemul cardiovascular sau de alte sisteme.
- În accidentul vascular cerebral trombotic, debutul hemiplegiei apare adesea în timpul somnului, urmat de o agravare treptată pe o perioadă scurtă; conștiința este în general păstrată.
- Întrebați despre cefaleea, pierderea conștiinței, tulburările de memorie, afectarea tulburărilor senzoriale și semnele meningeale.

- Întrebați despre utilizarea medicamentelor antidiabetice orale, a insulinei sau a convulsiilor înainte de apariția hemiplegiei.
- Examinați fundul de ochi, nervii cranieni, tulburări senzoriale, semne meningeale și reflexe

Locul leziunii

• Leziune corticală	Slăbiciune inegală la nivelul membrelor superioare și inferioare, implicare facială, deficit senzitiv cortical, convulsii focale, alte caracteristici ale implicării diferiților lobi ai creierului; câmpuri vizuale normale (cu excepția cazului în care este implicat lobul
• Leziune subcorticală	Slăbiciune inegală a membrelor superioare și inferioare, pierderea senzorială, defecte ale câmpului vizual, absența convulsiilor și tulburări de vorbire
• Leziunea capsulei interne	Hemiplegie densă cu paralizie facială UMN, scutire de vorbire, absența convulsiilor
• Leziune talamică	Hemipareză, hemianopie, deficit hemisenzorial, hiperpatie
• Leziunea trunchiului cerebral	Hemiplegie cu implicarea nervilor cranieni ipsilateral (hemiplegie încrucișată)
• Măduva spinării (rar)	Hemiplegie fără afectare facială (în hemizecția cordonului peste nivelul C5), pierderea senzorială și motrică a coloanei posterioare pe partea leziunii, durere și scădere de temperatură pe partea opusă, slăbiciune de tip LMN și hiperestezie la nivel de implicare

Investigații

- Cea mai utilă investigație inițială este scanarea CT. În hemiplegia acută, neuroimaging este necesară deoarece diagnosticul precoce și tratamentul bărbatilor sunt cruciale la pacienții cu AVC acut .
- O glicemie trebuie efectuată în hemipareză acută sau subacută.
- Altele care sunt utile sau poate necesare includ următoarele:
 - Angiografia
 - Imagistica prin rezonanță magnetică (**IRM**) oferă o vedere mai detaliată a modificărilor anatomice și patologice, precum și permite imagistica neinvazivă a vaselor intracraniene. Secvențele RM ponderate prin difuzie sunt capabile să detecteze ischemia în 30 de minute de la debut.
 - Histopatologie

Tratament

- Accidentul vascular cerebral este gestionat cu măsuri de susținere, măsuri antiedem și îngrijire a factorilor de risc, cu excepția cazului în care pacientul se prezintă precoce când poate fi luată în considerare terapia trombolitică.
- Hemoragia intracerebrală și hemoragia anevrismală subarahnoidiană (**SAH**) pot necesita sau nu o intervenție chirurgicală.
- Condițiile infecțioase vor necesita terapie antimicrobiană adecvată cu sau fără intervenție chirurgicală (pentru decompresie sau diagnostic histologic).
- Neoplasmele vor necesita intervenții chirurgicale pentru decompresie și radioterapie, dacă sunt maligne.

Î. Scrieți o scurtă notă despre apraxie.**Definiție**

- Tulburarea motricității învățate acționează în absența slăbiciunii, akineziei, decoordonării, pierderii senzoriale, tonusului anormal, tulburărilor de mișcare (de exemplu, tremor sau coree), deteriorare intelectuală sau neînțelegere a comenzilor.
- Apraxia apare în leziunile lobului frontal și parietal. Se pare că, în cazul în care persoana a uitat să efectueze un act motor, se așteaptă să-l facă fără dificultate.

Tipuri

- Apraxia ideomotorie este incapacitatea de a efectua o comandă motrică în absența slăbiciunii motorii, a decoordonării, a pierderii senzoriale sau a afaziei, de exemplu mimarea spălatului pe dinți, aprinderea unei țigarete cu un bețișor de chibrit etc. Persoana este capabilă să efectueze automat aceeași mișcare motrică (disocierea voluntar-automată). Aceasta se observă cu leziunile lobului parietal stâng.
- În îmbrăcarea apraxiei, persoana nu poate să-și poarte rochia. Aceasta se observă cu leziunile lobului parietal drept.
- În apraxia de construcție, persoana nu este capabilă să copieze diagrame simple sau să construiască blocuri simple. Aceasta se observă cu leziunile lobului parietal drept.
- Apraxia ideatică este incapacitatea de a crea un plan pentru o anumită mișcare - de exemplu, „ridică acest stilou și notează-ți numele”. Acest lucru este de obicei asociat cu confuzia și demența. Văzut cu leziuni parietale bilaterale.

Î. Ce este agnozia? Dați o scurtă relatare.

- Nerecunoașterea obiectelor, persoanelor, sunetelor, formelor sau mirosurilor în ciuda căilor senzoriale, vizuale și auditive intacte.

Agnozie tactilă sau Astereognoză

- Incapacitatea de a recunoaște obiectele cunoscute, în timp ce ține în mână în prezența unui sistem senzorial intact. Apare din cauza leziunilor lobului parietal contralateral.

Agnozie vizuală

- Incapacitatea de a recunoaște ceea ce se vede cu ochii în prezența căilor vizuale intacte. Persoana poate descrie forma, culoarea și dimensiunea fără a le numi. Apare din cauza leziunilor în lobi occipitali sau temporali posteriori.

Prosopagnozie

- Un tip de agnozie vizuală cu incapacitatea de a identifica fețele familiare, uneori chiar inclusiv pe ale lor. Apare din cauza leziunilor parieto-occipitale.

Q. Descrie anosognozia.

- Lipsa de conștientizare a membrului stâng paralizat.
- Deși termenul de anosognozie a fost folosit inițial doar pentru a descrie lipsa de conștientizare a hemiplegiei stângi, acum a fost folosit pentru a descrie lipsa de experiență subiectivă pentru o gamă largă de tulburări neurologice și neuropsihologice (de exemplu, anosognozie pentru pierderea vederii, anosognozie pentru afazie, anosognozie pentru pierderea memoriei etc.).
- Anosognozia cu hemiplegie apare predominant, dar nu exclusiv, cu leziuni parietale nedominante (dreapta).

Î. Ce este afazia senzorială?

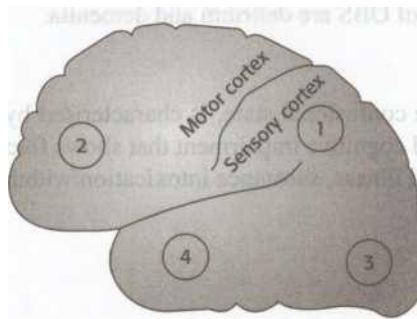
- Afazia este o pierdere sau afectare a comunicării verbale care apare ca o consecință a disfuncției creierului.
- Afazia senzorială denotă disfuncție în zona aferentă, adică incapacitatea de a înțelege mesajele verbale sau scrise. Leziunile din zonele perisilviane posterioare dominante sunt responsabile (adică lobi parietali și temporali). Semnele constau în înțelegerea slabă a vorbirii vorbite și incapacitatea de a citi, deși persoana este capabilă să audă și să vadă. Vorbirea pacientului este fluentă și constă în alegerea inadecvată a cuvintelor (parafazie) și lipsește elemente de fond. Răspunsurile date par a fi total irelevante, deși el este prolios. Diferite tipuri de afazii senzoriale sunt:
 - a. Afazia lui Wernicke (repetarea este defectuoasă).
 - b. Afazie senzorială transcorticală (se păstrează repetarea).

Î. Ce este afazia motorie?

- Afazia motorie este o tulburare în zona eferentă. Leziunile responsabile sunt localizate în zona perisilviană anterioară (ex. lobul frontal lateral inferior). Înțelegerea este relativ bine păstrată. Discursul vorbit nu este fluent. Producția de cuvinte este redusă, efort, dizartrică și monosilabică. Pacientul este capabil să comunice într-o oarecare măsură, deoarece vorbirea este bogată în elemente substanțiale, deși îi lipsește melodia obișnuită. Tipurile de afazie motorie sunt:
 - a. Afazia lui Broca (repetarea este anormală).
 - b. Afazie motorie transcorticală (se păstrează repetiția). Apare din cauza deteriorării emisferei dominante în afara zonei de vorbire.

Q. Discutați funcțiile lobare normale și anomaliile acestora.

1. Parietal lobe
2. Frontal lobe
3. Occipital lobe
4. Temporal lobe



Caracteristicile leziunilor cerebrale localizate

Lobul parietal			
Partea dominantă		Partea nedominantă	
Funcție	Leziuni	Funcție	Leziuni
Calcul Limbă		Orientare spațială Abilități de construcție	Neglijarea nedominantei Dezorientare spațială Apraxia construcției Apraxia pansamentului Hemianopie omonimă
Mișcarea planificată Aprecierea dimensiunii, formei, greutății, texturii	Discalculie Disfazie Dislexie Apraxie Agnosie Hemianopia omonimă		
Lobul frontal		Lobul occipital	
Funcție	Leziuni	Funcție	Leziuni
Personalitate Răspuns emoțional Comportament social Inteligența	Dezinhibarea Lipsa de inițiativă Comportament antisocial Dereglarea memoriei Incontinență Reflexe de apucare Anosmie	Analiza vederii	Hemianopie omonimă hemianopie scotoame Agnozie vizuală Recunoașterea feței afectată (prosopagnozie) Halucinații vizuale (lumini, linii, zig-zag)
Lobul temporal			
Partea dominantă		Partea nedominantă	
Funcție	Leziuni	Funcție	Leziuni
Percepția auditivă Vorbirea, limbajul Memoria verbală Olfactiv	Disfazie Dislexie Memoria slabă Halucinații complexe (miros, sunet, vedere) Hemianopia omonimă	Percepția auditivă Muzică, secvențe de tonuri Memoria nonverbală (fețe, forme, muzică) Olfactiv	Pierderea abilităților muzicale Memoria nonverbală slabă Halucinații complexe Hemianopie omonimă

Î. Ce este sindromul cerebral organic?**Î. Discutați pe scurt despre delir.**

- Sindromul cerebral organic (OBS) este o stare mentală anormală cu modificări de orientare, memorie, judecată și afect. Rezultă din afectarea difuză a țesutului cerebral.
- Cele mai importante două tipuri de OBS sunt delirul și demența.

Delir

- Delirul, cunoscut și sub denumirea de stare de confuzie acută, este caracterizat printr-o schimbare acută (de obicei peste ore până la zile) a stării mentale, împreună cu afectarea cognitivă globală care arată fluctuații pe o perioadă de observație.
- Adesea precipitat de o boală medicală, intoxicație cu substanță/sevraj sau efect de medicamente.

*Cauze comune***Privare de oxigen sau substrat**

- Hipoxie sau ischemie din orice cauză
- Hipoglicemie
- Encefalopatia Wernicke

Sensie**Intoxicatia acuta**

- Alcool
- Agenți anticolinergici
- Amfetamine
- Benzodiazepine
- Barbiturice
- Litium
- Medicamente psihotrope

Sevrai acut

- Alcool
- Benzodiazepine

Boli sistemice

- Coadă ficatului
- Insuficiență renală
- Hipercapnie
- Hipopituitarismul
- Mixoedem
- Tireotxicoza
- Hipoparatiroidismul
- Hiperparatiroidism
- boala Addison
- sindromul Cushing
- Stare hiperosmolară diabetică
- Porfiria
- Hipoglicemie
- Dezechilibru electrolitic (sodiu, magneziu, calciu)
- Cetoacidoza diabetica
- Hipotermie sau hipertermie

Caracteristici clinice

- Este acut la debut și este tranzitorie în curs cu tulburări de atenție și memorie.
- Deficitele de atenție se caracterizează prin distragerea ușoară cu o capacitate redusă de a se concentra, susține sau deplasa atenția, ceea ce duce la dificultăți în urmărirea comenzilor. Pacienții pot avea probleme în menținerea conversațiilor, pot pune în mod repetat aceleași întrebări sau pot da răspunsuri diferite la aceeași întrebare.
- Tulburările de memorie implică de obicei memoria recentă (de exemplu, uitarea de mese, medicamente, vizitatori etc.).
- Pacienții pot fi dezorientați față de timp sau loc, dar rareori față de persoană.
- Tulburările de percepție care pot apărea includ interpretări greșite, iluzii sau halucinații (deseori halucinații vizuale).
- Alte caracteristici:
 - Agitație (de exemplu, încercați să vă ridicați din pat în mod repetat, să vă plimbați prin secție, să încercați să scoateți tuburile/cateterele în mod repetat) sau apatie.
 - Tulburări de vorbire și limbaj (vorbire incoerentă sau irelevantă, presiune asupra vorbirii, denumirea incorect a lucrurilor sau incapacitatea de a înțelege ceea ce se spune)
 - Tulburări ale somnului (incapacitatea de a dormi noaptea, somn întrerupt, somnolență în timpul zilei, inversarea ciclului somn-veghe).
- Caracteristicile se dezvoltă într-o perioadă scurtă de timp (ore până la zile) și tind să fluctueze pe parcursul zilei.

Evaluare

- Revizuirea istoricului medical și psihiatric.
- Revizuirea medicamentelor prescrise și eliberate fără prescripție medicală.
- Istoricul abuzului de alcool și alte substanțe.
- Examen fizic pentru a evalua cauzele și efectele sistemice.
- Evaluarea cogniției prin mini-examen de stare mentală (MMSE — un instrument de 30 de itemi care include teste de orientare, memorie și concentrare).
- Electroliți serici, zahăr din sânge, teste funcționale hepatice și renale, hemoleucogramă completă, alcool în sânge, hormon de stimulare a tiroidei, pulsoximetrie și gaze sanguine arteriale.
- Culturi de sânge, urină și spută, dacă este indicat.
- Radiografie toracică, cap CT și analiza lichidului cefalorahidian la unii pacienți.

management

- Cauzele care pot pune viața în pericol, inclusiv hipoxie, hipotensiune arterială, hipoglicemie, dezechilibru electrolitic și hipertermie sau hipotermie trebuie tratate.
- Cauza de bază a delirului trebuie tratată.
- Tratatamentul de susținere se instituie astfel încât să se prevină orice vătămare a pacientului, în timp ce este investigat.
- Dacă există un pericol potențial de rănire a pacientului din cauza comportamentului violent, pot fi utilizate constrângeri fizice sau substanțe chimice (haloperidol 1-2 mg pe cale orală; dacă nu există răspuns, 1-2 mg intramuscular sau intravenos; poate necesita 5-10 mg).
- Un alt agent care poate fi utilizat este droperidolul, care este mai puternic și mai sedativ și are un debut mai rapid și un timp de înjumătățire mai scurt decât haloperidolul. Poate produce prelungirea QTc și torsada vârfurilor.
- Benzodiazepinele (diazepam sau lorazepam) sunt tratamentul de elecție atunci când delirul se datorează sevrajului de alcool, benzodiazepină sau barbiturice. În caz contrar, pot produce sedare excesivă.
- Antidepresivele atipice (olanzapina și risperidona) sunt, de asemenea, utile și au o incidență mai mică a reacțiilor adverse în comparație cu haloperidolul.
- Majoritatea pacienților vor necesita internare pentru management ulterior.

Î. Discuțați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul demenței.

Q. Descrieți deficiența cognitivă ușoară.

Definiție

- Demența este o deteriorare globală a funcțiilor mentale superioare. Se caracterizează prin probleme cu memoria și cel puțin o altă funcție cognitivă (le ^ ing, raționament, limbaj, capacitatea și orientarea spațială și gestionarea sarcinilor complexe) care sunt suficient de severe pentru a interfera cu activitățile vieții de zi cu zi.

Cauze comune

Demență fără deficite neurologice suplimentare

- boala Alzheimer
- Demența fronto temporală (boala lui Pick)

Demență cu deficite neurologice suplimentare

- Demență cu infarct multiplu sau demență vasculară
- boala Parkinson
- boala Wilson
- Infecții cronice (tuberculoză, fungice, HIV, leucoencefalopatie multifocală progresivă, sifilis)
- Hidrocefalie (obstructivă și neobstructivă)
- Hidrocefalie cu presiune normală
- Hematom subdural cronic
- Demența cu corp Lewy
- Neoplasme cerebrale

Metabolic disorders

- Dialysis dementia
- Hypothyroidism
- Hyperparathyroidism
- Uraemia
- Hepatic encephalopathy
- Porphyria
- Vitamin B₁₂ deficiency
- Adrenal insufficiency
- Cushing's syndrome
- Chronic hypoglycaemia

Toxic causes

- Heavy metal poisoning
- Chronic substance abuse (e.g. alcohol)

Caracteristici clinice

- Tulburări cognitive ușoare: plângeri de memorie (de preferință calificate de un informator) și tulburări de memorie în raport cu vârsta și educația pacientului, dar au păstrat funcția cognitivă generală și activitățile intacte ale vieții cotidiene (ADL). Pe MMSE, pacienții au scoruri în general între 26 și 28. Este precursorul mai multor tipuri de demență, inclusiv neurodegenerativă (de exemplu boala Alzheimer, boala Parkinson și demența cu corpi Lewy), demența vasculară și demența cauzată de neoplasme, hidrocefalie cu presiune normală și factori metabolici.
- Progresia demenței variază în funcție de cauză. Simptomele precoce includ lipsuri de memorie, raționament și judecată. Tulburările de dispoziție precum tristețea, furia și frustrarea sunt frecvente. Treptat, deficitele în toate funcțiile mentale superioare devin evidente. Apar disfazie, apraxie, agnozie, incontinență urinară și deficite neurologice focale. În etapele ulterioare, deteriorarea personalității, igiena personală și îngrijirea de sine devin evidente. Persoana are nevoie să fie îngrijită de alții. În stadii avansate, persoana este mută, se întinde pe pat și cedează la infecții intercurrente.

Investigatii

• L i ver funct i on teste	• VDRL	pentru r hjijs	• EEG
• Teste de funcții renale •	TP H A		• scanare CT
• Evaluare endocrină •	HIV		• RMN
• Ser B ₁₂ est i mat i on	• Analize LCR		• PET

Tratament

- Tratează cauza subiacentă ori de câte ori este posibil.

Q. Diferențierea dintre delir, demență și psihoză.

Caracteristică	Delirium	Demență	Psihoză
• Debut	• Rap i d	• Lent	• Variabil i e
• Model	• F i uctuat i ng	• Stab i e; uneori fluctuantă	• Stab i e
• Vorbire	• Inco h erent	• Conservat	• Rap i d, sub presiune
• Atenție	• Impa i red	• Norma i	• Sărac din cauza de i
• Conștientizarea	• Marcat	• C i ear t i ll ate etape	• În general , nu deprecie
• Sau i - am	• Sunt supărat	• Orientat	• De obicei. i v sau i a
• Memorie	• Pe termen	• Atât pe termen lung , cât și pe memoria am deteriorat -o	• Deteriorat selectiv
	i mpa i roșu		

Î. Oferiți o scurtă descriere a rezonanței magnetice nucleare (RMN) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

- Imagistica prin rezonanță magnetică (**IRM**) este o tehnică de imagistică utilizată în principal în medii medicale pentru a produce imagini de înaltă calitate ale interiorului corpului uman. **RMN-ul** se bazează pe principiile rezonanței magnetice nucleare (**RMN**) a atomilor din țesut, o tehnică spectroscopică folosită de oamenii de știință pentru a obține informații microscopice chimice și fizice despre molecule. Tehnica a fost numită RMN, mai degrabă decât imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (NMRI) din cauza conotațiilor negative asociate cu cuvântul nuclear.
- În prezent, atomul de hidrogen din țesut este selectat, deoarece este prezent în fiecare țesut, deși pot fi aleși și alți atomi. Modificările stării energetice sunt măsurate sub influența unui câmp magnetic extern fix puternic cu impulsuri de unde de radiofrecvență prin tehnici complexe.
- În mod normal, axele magnetice ale mai multor protoni din țesuturi sunt aliniate aleatoriu. Când sunt înconjurate de un câmp magnetic puternic, ca într-un aparat **RMN** , axele magnetice se aliniază de-a lungul câmpului. Aplicarea unui impuls de radiofrecvență face ca axele tuturor protonilor să se alinieze momentan împotriva câmpului într-o stare de înaltă energie. Apoi câmpul se reduce brusc. Unii protoni se relaxează apoi înapoi la starea lor de bază în câmpul magnetic. Mărimea și rata eliberării de energie care are loc odată cu revenirea la alinierea liniei de bază (relaxarea T₁) și cu balansarea (precesia) protonelor în timpul procesului (relaxarea T₂), sunt înregistrate ca intensități de semnal localizate spațial de către o bobină (antenă). Aceste intensități sunt folosite pentru a produce imagini.
- Puterea magnetică a **RMN** este măsurată în tesla.
- AT | -secvența ponderată accentuează substanțele care conțin grăsimi, în timp ce o secvență ponderată T₂ - accentuează substanțele care conțin apă.
- În creier, T₁-imagini ponderate arată ca conexiunile nervoase ale substanței albe să pară albe (hiperintense), iar congregațiile de neuroni ai substanței cenușii să pară gri, în timp ce lichidul cefalorahidian apare întunecat. Acest lucru este inversat în T₂ - imagistica ponderată.
- **RMN-ul** este preferat CT atunci când rezoluția contrastului țesuturilor moi este importantă - de exemplu, pentru a evalua anomalii intracraniene, spinării sau măduvei spinării sau pentru a evalua suspecte de tumori musculo-scheletice, inflamații, traumatisme sau tulburări interne ale articulațiilor.

RMN de contrast

- Cele mai frecvent utilizate substanțe de contrast intravenoase se bazează pe chelații de gadolinu, care au proprietăți magnetice care afectează timpul de relaxare a protonilor.
- Contrastul poate fi folosit pentru a evidenția structurile vasculare (angiografie prin rezonanță magnetică) și pentru a ajuta la caracterizarea inflamației și a tumorilor.
- Poate provoca dureri de cap, greață, durere și senzație de frig la locul injectării, distorsiuni ale gustului, amețeli, vasodilatație și scăderea pragului de convulsii. Reacțiile anafilactoide sunt rare.
- O altă complicație rară, dar importantă, a gadoliniului este fibroza sistemică nefrogenă care implică fibroza dermului, articulațiilor și organelor interne, inclusiv plămânii și inima. Apare de obicei la pacienții cu insuficiență renală cronică subiacentă; majoritatea acestor pacienți sunt dializați. Din acest motiv, **RMN-ul intensificat cu gadolinu** este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică, cu o rată de filtrare glomerulară $<30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$.

Forme speciale de RMN

- **RMN-ul** de difuzie măsoară mișcarea sau difuzia moleculelor de apă extracelulare. Difuzia este restricționată în zonele afectate din cauze precum traumatisme, accident vascular cerebral sau unele tumori. Imagistica ponderată prin difuzie este foarte sensibilă pentru diagnosticarea precoce a accidentului vascular cerebral ischemic. De asemenea, este folosit pentru a diferenția plăcile active de cele latente în scleroza multiplă.
- Angiografia prin rezonanță magnetică este utilizată pentru a genera imagini ale arterelor pentru a le evalua pentru stenoza sau anevrisme. Este adesea folosit pentru a evalua arterele gâtului și creierului, aortei toracice și abdominale și arterelor renale.
- Spectroscopia de rezonanță magnetică combină natura adresabilă spațial a RMN cu informațiile bogate din punct de vedere spectroscopic care se pot obține din RMN. Permite detectarea cantității și distribuției spațiale a diversilor compuși moleculari care sunt implicați în metabolismul țesutului patologic și sănătos. Cei mai importanți metaboliți sunt creatina, colina, N-acetilacetatul, citratul, lactatul și lipidele. Este folosit pentru a studia modificările metabolice ale tumorilor cerebrale, accidente vasculare cerebrale, tulburări convulsive, boala Alzheimer, depresie și alte boli care afectează creierul.
- RMN-ul funcțional măsoară modificările semnalului din creier care se datorează modificării activității neuronale. Acesta colectează informații funcționale privind oxigenarea sângelui sau modificările fluxului, perfuzie sau difuzie. Studiile **fMRI** sunt recomandate cu tărie pentru diagnosticarea preoperatorie a pacienților cu tumori cerebrale pentru a delimita țesutul neuronal important din punct de vedere funcțional, care ar trebui păstrat în timpul intervenției chirurgicale.

Utilizări în neurologie

- Secțiunea de imagini în orice plan dorit este posibilă.
- Diferență clar gri de substanța albă.
- Elimină artefactele osoase, de exemplu la nivelul fosei posterioare, coloanei vertebrale, joncțiunii cranio-vertebrale etc.
- Deosebit de util în recunoașterea plăcilor demielinizante și a gliomelor precoce.
- Angiografia prin rezonanță magnetică este o altă aplicație a rezonanței magnetice. Sângele arterial cu curgere rapidă nu produce niciun semnal, în timp ce sângele care curge mai lent în vene sau distal de un bloc arterial sau stenoza arată un semnal. Prin variarea parametrilor de rezonanță magnetică, pot fi evaluate atât date calitative, cât și cantitative despre fluxul sanguin. Aceasta poate fi utilizată pentru a evalua porțiunea extracraniană a arterei carotide, vasele majore intracraniene și arterele renale.

Alte utilizări

- RMN-ul cardiovascular este „standardul de aur” pentru cuantificarea volumelor ventriculare, fracției de ejeție și a masei miocardice.

Complicații

- **RMN-ul** este o procedură destul de sigură. Cu toate acestea, au fost descrise răni grave dacă un metal este prezent în apropiere, care este atras de magnetii puternici ai **RMN** și poate acționa ca o rachetă.
- În mod similar, clemene metalice feromagnetice folosite pentru a tăia un anevrism se pot desprinde și pot provoca sângerare.
- Stimulatoarele cardiace implantate sunt o contraindicație pentru **RMN**. Alte contraindicații includ stimulatoare ale nervului vag, cardio-defibrilatoare implantate (ICD), implanturi cochleare și stimulatoare cerebrale profunde.

Avantajele și dezavantajele RMN

Advantages

- No radiation exposure
- Excellent differentiation of substances in the brain that cannot be differentiated on CT
- Best detailed view of soft tissues of extremities
- Detailed and accurate evaluation of breast cancers
- Good for evaluating medullary bone

Disadvantages

- Expensive and time-consuming
- Spatial resolution not as good as CT
- Requires experienced reader
- Not good for evaluation of bone cortex
- Less effective than CT at seeing air (lungs) or gas (as in infection or bowel perforation)

Î. Care este semnificația xantocromiei în analiza LCR?

- Xantocromia este culoarea galbenă a LCR.
- Este întotdeauna patologic. Xantocromia este observată în următoarele condiții:
 - SAH vechi unde se datorează descompunerii hemoglobinei în bilirubină.
 - Icter.
 - Excesul de proteine în LCR.
 - Sindromul Froin (bloc subarahnoidian spinal, xantocromie pronunțată și mare exces de proteine).

Q. Enumerați indicațiile și contraindicațiile puncției lombare.

Indicații

Indicații diagnostice	Indicații terapeutice
Absolut <ul style="list-style-type: none"> • Meningita • Encefalită • SAH (dacă CT normal) • Sindromul Guillain-Barre (sindromul GB) • Boli acute demielinizante • Encefalomielita acută diseminată • Mielita transversala (TM) • Comă inexplicabilă • Dementă inexplicabilă 	<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexat în leucemie • Rahianestezie • Hipertensiune intracraniană benignă [pentru a reduce presiunea intracraniană (ICP)]
Relativ <ul style="list-style-type: none"> • Scleroza multiplă • Pirexie de origine necunoscută • Neurosifilis 	

Contraindicații

- Raised ICP
- Spinal deformity
- Infecții locale
- Tulburări de coagulare

Î. Discutați valoarea analizei LCR.

- Analiza LCR are valoare diagnostică. Tulburările sistemului nervos central și ale sistemului nervos periferic pot fi identificate prin examinarea LCR. LCR poate reflecta anomalii ale sistemului nervos, deoarece scaldă sistemul nervos situat în interiorul craniului și canalului spinal. Cauzele majore ale anomaliilor LCR sunt enumerate în caseta de mai jos.

Anomalii fizice

- | | |
|-------------------------------|---|
| • Presiune ridicată a LCR | ICP crescut |
| • Pătat de sânge | Puncție traumatică, SAH |
| • Xantocromie | SAH, sindrom Froin (bloc spinal), nivel ridicat al bilirubinei serice |
| • Turbiditate | Celularitate crescută |
| • Formarea pânzei de păianjen | Meningita tuberculoasă (TBM) |

Anomalii chimice

- | | |
|---------------------|--|
| • Zahăr scăzut | Meningită piogenă, tuberculoasă, fungică și carcinomatoasă, artrită reumatoidă |
| • Proteine crescute | Nespecific - reflectă ruperea barierei hematoencefalice; apare în afecțiuni inflamatorii, infecțioase, neoplazice și ischemice, sindrom GB, anumite alte neuropatii periferice |

Anomalii citologice

- | | |
|-----------------------------------|---|
| • Creșterea numărului de celule | Tulburări inflamatorii |
| • Reacția polimorfonucleară | Inflamație acută, în principal meningită piogenă |
| • Reacție limfocitară | Tulburări infecțioase cronice precum TBM și meningita fungică
Tulburări imunologice precum bolile demielinizante |
| • Alte elemente celulare anormale | Meningita carcinomatoasă
Răsad meningeal al neoplasmelor intracraniene |

- În infecțiile sistemului nervos central, agenții patogeni pot fi izolați din LCR prin tehnici de colorare (colorația Gram, colorația Ziehl-Neelsen, prepararea cernelii de India etc.) sau culturi.
- Sunt disponibile teste serologice pentru multe infecții bacteriene, micobacteriene și fungice, de exemplu VDRL și TPHA în neurosifilis.
- Benzi de Ig oligoclonale în scleroza multiplă (pe probe pereche).

Î. Discutați despre formarea LCR și funcțiile sale.

- LCR este format în principal din plexurile coroide ale ventriculului lateral, al treilea și al patrulea. Unele pot avea originea ca fluid tisular format în substanța creierului. Iese din sistemul ventricular prin deschiderile din acoperișul celui de-al patrulea ventricul și curge prin spațiile cerebrale și subarahnoidiene spinale. Este returnat în sinusurile venoase de către vilozitățile arahnoidale.

Funcții

- Servește ca o pernă între SNC și oasele din jur, protejând astfel SNC împotriva traumatismelor mecanice.
- Servește ca un rezervor și ajută la reglarea volumului intracranian ca tampon, de exemplu, dacă volumul creierului sau volumul sanguin crește, volumul LCR scade.
- Hrănirea țesutului nervos.
- Eliminarea produșilor metabolismului neuronal.

Î. Ce este sindromul Froin?**Î. Descrieți testul lui Queckenstedt.**

- Sindromul Froin descrie constatările LCR în cazurile de bloc subarahnoidian spinal (sub bloc). Constatările LCR de sub bloc sunt următoarele:
 - Presiunea LCR este redusă.
 - Testul lui Queckenstedt sugerează un blocaj.
 - Fizic—xantocrom; se poate forma coagul.
 - Substanțe chimice – nivelurile de proteine sunt semnificativ crescute, nivelurile de zahăr sunt normale sau ocazional reduse, dacă cauza este meningita tuberculoasă (**TBM**).
 - Citologie — normal; celule crescute, dacă cauza este **TBM**.

- Cauze:
 - Blocarea totală din cauza oricărei obstrucții în calea LCR în coloana vertebrală.
 - Tumori (intraspinale).
 - Boli vertebrale cu compresie.
 - Arahnoidita spinală cronică.

Testul lui Queckenstedt

- Testul se efectuează prin exercitarea unei presiuni bilaterale asupra venelor jugulare în cursul unei puncție lombară. În mod normal, există o creștere bruscă a presiunii lichidului spinal în regiunea lombară în 10-12 secunde și apoi o scădere bruscă când presiunea este eliberată. Dacă nu există o creștere a presiunii, este un semn de blocare a canalelor subarahnoidiene.

Q. Enumerați cauzele edemului papilar.

- Edemul papiloza apare din cauza obstrucționării fluxului venos împreună cu staza fluxului axoplasmatic în interiorul nervului optic. De asemenea, apare din orice cauză care are ca rezultat edem al capului nervului optic (ex. cauze locale).

Cauze

Orbitală

Bloc de drenaj venos ocular

- Bloc venos central retinian
- Tromboza sinusului cavernos

Leziuni locale

- Nevrita optică
- Ischemie a capului nervos
- Toxine (metanol)
- Infiltrarea discului prin gliom, sarcoidoză și limfom

Intracranial

Raised ICP

- Tumours
- Abscesses, granulomas
- Intracranial haemorrhage
- Hydrocephalus, diffuse brain oedema
- Intracerebral haemorrhage
- Benign intracranial hypertension
- Cerebral venous sinus thrombosis
- Steroid withdrawal
- Hypervitaminosis A
- Superior vena cava obstruction

Tulburări sistemice care afectează vasele retiniene

- Hipertensiune arterială, vasculită, hipercarbie cronică, BPOC, policitemie
-

Î. Ce este ptoza. Enumerați cauzele.

- Incapacitatea de a deschide pleoapa superioară.
- Apare în paralizia nervului III și sindromul Homer (întotdeauna parțial).
- Nervul III furnizează levatorul palpebrei superior, care atunci când este afectat duce la ptoză. Vor fi prezente și alte semne de paralizie a nervului III.
- Sindromul Homer apare din cauza slăbiciunii mușchilor tarsieni, inervați de nervii simpatici.

Ptoza și dimensiunea pupilară

- Ptoza cu o pupila mică sugerează sindromul Homer
 - Ptoza cu o pupilă mare sugerează paralizia nervului III
 - Ptoza cu dimensiunea pupilară normală poate sugera infarct al nervului III, miastenia gravis, miopatii sau sindromul GB
-

Notă: Fibrele pupile ale nervului III sunt situate periferic în nervul optic; o leziune compresivă determină pierderea precoce a reflexului pupilar, în timp ce leziunea ischemică determină conservarea pupilară.

Cauze

- Toate cauzele sindromului Homer.
- Paralizia nervului trei.
 - Diabet zaharat, scleroză multiplă, sifilis meningo-vascular, anevrism cerebral, tromboză sau infecție a sinusului cavernos, accident vascular cerebral și fals semn de localizare în creșterea presiunii intracraniene din cauza deplasărilor cerebrale (pot apărea în tumori cerebrale, hematom, hidrocefalie și edem).
 - Encefalopatia Wernicke (apare din cauza deficitului de vitamina B).
 - Miastenia gravis, miopatiile oculare, musculaturile neuoparalitice de sarpe și botulismul (toate aceste afecțiuni produc de obicei ptoza bilaterală).

Î. Discuțați calea vizuală. Ilustrați defectele de câmp produse la diferite niveluri.

- Sistemul senzorial vizual începe la nivelul retinei, al cărui strat interior conține celule receptoare sensibile la lumină (tije și conuri). Cea mai mare concentrație de conuri se află în zona maculară centrală, fovea.
- Ca urmare a cristalinului convex din ochi, obiectele situate în campul vizual temporal stimulează retina nazală iar cele situate în campul vizual superior stimulează retina inferioară.
- Mai mult de 90% din fibrele nervoase retiniene iau naștere din maculă pentru a forma mănunchi papilomacular care trec la nervul optic, preluând miezul său central. Leziunile acestui mănunchi (fie în retină, fie în capul nervului optic) produc scotoame centrale.
- Fibrele nervoase retiniene temporale cu arcul macularului deasupra sau dedesubt formează fascicul papilomacular pentru a pătrunde în discul optic. Leziunile acestor fascicule arcuate produc scotoame arcuate.
- Fibrele nazale trec direct la marginea nazală a discului. Leziunile axonilor retiniene nazali provoacă defecte ale câmpului temporal.
- În nervul optic, fibrele maculare sunt într-o poziție centrală, cu fibrele retiniene superioare deasupra și fibrele retiniene inferioare dedesubt. Fibrele temporale și nazale păstrează aceste poziții în cadrul nervului optic.
- La chiasma optică, fibrele nazale se încrucișează pe cealaltă parte, în timp ce fibrele temporale continuă pe aceeași parte. Astfel, informațiile vizuale din hemicampurile stângi ale ambilor ochi continuă prin calea vizuală spre cortexul occipital drept, în timp ce cea din hemicampurile drepte spre cortexul occipital stâng.
- Fibrele nazale încrucișate odată unite cu fibre temporale neîncrucișate decurg ca tractul optic.
- Aceste fibre din tractul optic trec apoi la nucleul geniculat lateral al talamusului.
- Din nucleul geniculat lateral, radiațiile optice trec posterior spre cortexul vizual. Fibrele nervoase care provin din retina superioară (adică câmpul vizual inferior) călătoresc direct către cortexul vizual prin lobul parietal, în timp ce cele din retina inferioară (câmpul vizual superior) trec prin lobul temporal.
- Cortexul vizual primar se află de-a lungul părților superioare și inferioare ale fisurii calcarine. Conține o zonă mare de proiecție maculară în polul occipital.

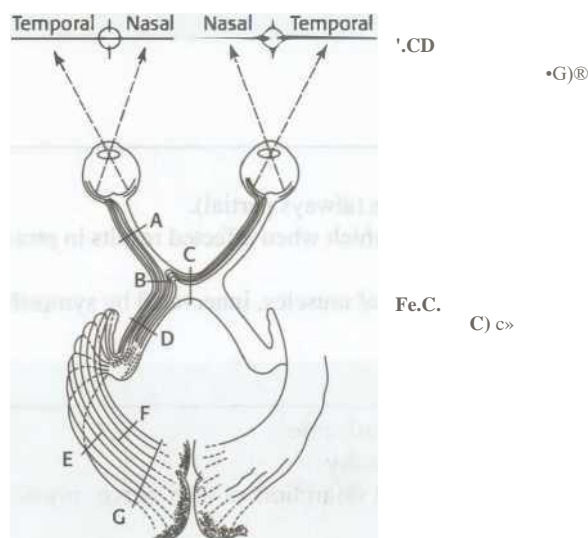


Diagrama care prezintă efectele asupra câmpurilor vizuale produse de leziuni în diferite puncte de-a lungul căii optice. A. Orbire completă la ochiul stâng. B. Efectul obișnuit este un scotom de joncțiune stângă în asociere cu o cadrannopie superioară dreaptă. Acesta din urmă rezultă din întreruperea fibrelor nazale ale retinei drepte care se proiectează în baza nervului optic stâng (genunchiul lui Wilbrand). O hemianopie nazală stângă poate apărea dintr-o leziune a acestui punct,

dar este extrem de rară. C. Hemianopia bitemporală. D. Hemianopia omonimă dreaptă. E. și F. Hemianopia cadranelor superior și inferior drept. G. Hemianopia omonimă dreaptă.

Defecte de câmp vizual

Scotomul central

- Pierderea vederii limitată la câmpul vizual central.
- Scotomul unilateral se datorează frecvent afecțiunilor coroidiei, retinei și demielinizării nervului optic (așa cum se observă cu scleroza multiplă) sau compresie.
- Scotom bilateral datorat vitaminei B₁₂ deficiență și alcool.

Hemianopia

- Pierderea vederii într-o jumătate a vederii.
- Hemianopie omonimă: pierderea câmpului nazal la un ochi și a câmpului temporal la celălalt ochi. Apare din cauza leziunii în tractul optic (leziunea tractului optic stâng produce hemianopie omonimă dreaptă).
 - Hemianopie incongruentă: conturul defectului vizual de la ambii ochi este diferit (de exemplu, leziuni ale tractului optic sau chiasma).
 - Hemianopie congruentă: conturul defectului câmpului vizual la ambii ochi este similar (de exemplu, leziuni ale radiațiilor optice).
- Hemianopie omonimă cu scutire maculară: Pierderea câmpului nazal la un ochi și a câmpului temporal la celălalt ochi cu scutirea vederii centrale la ambii ochi. Apare din cauza leziunii în cortexul occipital (leziunea în cortexul occipital stâng produce hemianopie omonimă dreaptă cu economisire maculară).
- Hemianopia heteronimă: pierderea fie a câmpului nazal, fie a câmpului temporal la ambii ochi.
 - Hemianopia bitemporală: pierderea câmpurilor vizuale în jumătățile temporale ale ambilor ochi. Apare din cauza leziunilor chiasmei optice (de exemplu, tumori hipofizare, craniofaringiom, meningiom, hidrocefalie, anevrism al arterei carotide interne și leziuni ale capului).
 - Hemianopie binazală: pierderea câmpurilor vizuale în părțile nazale ale ambilor ochi. Apare din cauza comprimării chiasmei optice în aspectul lateral pe ambele părți.
 - Cvadranopia temporală superioară: pierderea câmpurilor din cadranele superioare ale ambelor zone temporale. Apare din cauza compresiei chiasmei optice de jos (de exemplu, stadiul incipient al tumorilor hipofizare).
 - Cvadranopia temporală inferioară: Pierderea câmpurilor în cadranele temporale inferioare bilaterale. Apare din cauza compresiei chiasmei optice de sus (de exemplu, stadiile incipiente ale distensiei ventriculului trei).
- Hemianopia cadrantică: Hemianopia cadrantică superioară (superioară) sau inferioară (inferioară) indică pierderea cadranelor superioare sau inferioare ale câmpurilor vizuale. În leziunile lobului temporal, implicarea radiațiilor optice determină - hemianopie quadratică superioară (leziunea lobului temporal anterior stâng produce hemianopie cadrantică superioară dreaptă). În leziunile lobului parietal implicarea radiațiilor optice determină hemianopie cadrantică inferioară (leziunea lobului parietal stâng produce hemianopie cadrantică inferioară drept).

Î. Dă o scurtă descriere a diplopiei.

- Diplopia indică vedere dublă.
- Unioculare sau monoculare (diplopie cu un ochi închis) și binoculare (diplopie când ambii ochi sunt deschiși).
- Diplopia unioculară apare din cauza erorii refractare necorectate, astigmatismului, opacității corneei, defectelor corneene induse de chirurgia oculară cu laser, opacității lenticulare, cristalinului ectopic și defecte maculare. Dacă niciuna dintre acestea nu este prezentă, aceasta indică o cauză isterică.
- Diplopia binoculară apare din cauza oricărei afecțiuni care duce la pierderea axei oculare paralele, de exemplu, paralizia nervoasă III, IV, VI, oftalmoplegie internucleară, paralizii supranucleare, boala Grave, miastenia gravis (MG), botulism și miopatii (inclusiv oftalmopatiile asociate tiroidiene).
 - Paralizia nervoasă bolnavă - pentru cauze, consultați mai sus.
 - Paralizia nervului IV – leziunea izolată este rară (traumatism); aproape întotdeauna asociat cu paralizii nervoase IIIrd sau VIth.
 - Paralizia nervului VI - anevrism al arterei carotide, diabet cu presiune intracraniană crescută, scleroză multiplă și hidrocefalie .

Oftalmoplegie internucleară

- Cauzată de o leziune a fasciculului longitudinal medial (MLF), care transportă semnale de la nucleul abducens către subnucleul oculomotor al rectului medial contralateral. Nervul abducens și coordonatele MLF conjugă mișcările orizontale ale ochiului cu cocontractia rectului lateral ipsilateral și a mușchilor dreptului medial contralateral.
- Semnele clasice ale oftalmoplegiei internucleare unilaterale includ afectarea aducției ochiului ipsilateral și nistagmusul abductiv al ochiului contralateral.

- În ciuda slăbiciunii adducției ipsilaterale cu testarea motilității directe, aducția este adesea intactă cu convergența, deoarece semnalele de convergență către nucleul dreptului medial sunt distincte de MLF.

- Urmărirea lină (mișcări de urmărire cu viteză lentă; provocată la patul după ce pacientul urmărește o țintă care se mișcă lentă) poate normal și această afecțiune este apoi diagnosticată numai prin prezența vitezei scăzute a ochiului aductiv în timpul testării sacadice (mișcări de mare viteză de amplitudini variabile; provocate la patul prin mutarea rapidă a pacientului între două obiecte).
- Scleroza multiplă și ischemia microvasculară a trunchiului cerebral sunt cele mai frecvente cauze.

Paralizii supranucleare

- Rezultat din conexiuni aferente cerebrale, cerebeloase și trunchiului cerebral disfuncționale la nucleii motori oculari.
- Un semn distinctiv clinic este implicarea disproporționată a sacadelor. Mișcările oculare vestibulare sunt de obicei scutite. În schimb, leziunile nucleare și infranucleare afectează în mod egal sacadele, urmărirea lină și mișcările oculare vestibulare.
- Exemplele includ paralizia supranucleară progresivă (o afecțiune degenerativă care afectează inițial privirea verticală într-o măsură mai mare decât cea orizontală și este însoțită de disfagie progresivă și căderi) și sindromul Parinaud (cuprinde paralizia supranucleară a supranuclearului, nistagmus de convergență, retragerea pleoapelor și disocierea și acomodarea reflexului pamodilar; leziuni ale glandelor și hidrocefalie).

Î. Subliniați pe scurt caracteristicile clinice și tratamentul nevralgiei trigemenului (Tic douloureux).

- Apare la vârstnici, etiologia este necunoscută; poate din cauza compresiei vasculare la zona de intrare a rădăcinii nervului V. Aceasta produce o demielinizare focală cronică care duce la creșterea ratei de declanșare a aferențelor primare trigeminale și la afectarea eficacității mecanismelor inhibitoare din complexul trunchiului cerebral trigeminal.

Caracteristici clinice

- Durere paroxistică, ascuțită, împușcatoare și asemănătoare șocului electric, limitată la distribuția nervului.
- Diviziunile maxilare și mandibulare sunt frecvent afectate. Diviziunea oftalmică este rareori afectată.
- Fiecare paroxism durează doar câteva secunde și poate urmat de o durere surdă.
- Uneori atacurile frecvente imită durerea de lungă durată.
- Durerea este precipitată prin atingerea zonelor de declanșare, de exemplu vântul rece care suflă pe față, spălarea feței, mestecatul sau vorbirea. Atingerea și vibrația par să declanșeze mai multe atacuri decât înțepătura. Zonele de declanșare sunt zone mici din jurul feței, nasului și buzelor. Există adesea o perioadă refractară în care durerea nu poate fi declanșată.
- Un pacient care se confruntă cu un atac de nevralgie de trigemen îngheață, de obicei, cu mâinile care se ridică încet până la zona de durere de pe față, dar fără a o atinge. Pacientul face apoi o strâmbă sau strânge fața într-un tic (tic douloureux) și apoi fie rămâne în această poziție, fie strigă de durere.
- Paroxisme sunt urmate de remisie; mai târziu, perioadele de remisie devin mai scurte.
- La examenul fizic nu sunt observate anomalii ale funcției nervoase. Prezența pierderii senzoriale justifică investigații pentru a exclude alte afecțiuni precum scleroza multiplă, anevrismul arterei bazilare etc.
- Pierderea auzului este absentă;
- Durerea nevralgiei trigemenului diferă de durerea după reactivarea virusului varicelo-zosterian, care se observă de obicei la persoanele în vârstă. Când virusul varicelo-zosterian implică fața, are o predilecție pentru diviziunea oftalmică a nervului trigemen.
- Nevralgia de trigemen poate apărea în următoarele condiții:
 - Scleroza multiplă (bilaterală în multe cazuri).
 - Anevristm de arteră bazilară.
 - Tumora cerebrală, în special neurofibromul nervului V sau epidermoid la unghi cerebelo-pontin.
 - Siringobulbia.
 - Infarct de trunchi cerebral.

Tratament

- Carbamazepină - începeți cu 100-200 mg/zi, creșteți în 2-3 săptămâni până la 200-400 mg TID. Este cel mai eficient medicament.
- Fenitoină - 100 mg TID.
- Clonazepam - 1-2 mg TID.
- Lamotrigină - începeți cu 25 mg/zi, crescute cu 25 mg la trei zile, până la 400 mg pe zi.
- Oxcarbazepină (un derivat ceto al carbamazepinei) - 10--20 mg/kg/zi
- Gabapentin - 300--900 mg TID sau pregabalin 75-150 mg BID.
- Toxina botulinică de tip A - un tratament local, non-ablativ

- Durerea localizată este gestionată prin injectarea de fenol sau alcool în ramura specială a nervului.
- Rizotomie termică cu radiofrecvență - leziune termică a ganglionului sau a nervului trigeminal.
- Dacă este implicat întreg nervul, injectarea de glicerol în ganglionul Gasserian.
- Radiochirurgie cu cuțit gamma - folosind imagistica stereotactică a zonei de intrare a rădăcinii nervului trigemen, radiația este livrată la nervul trigemen, de obicei la 2-4 mm anterior de trunchiul cerebral.
- Secționarea părții senzoriale a nervului V sau a tractului său descendent în medular.
- Explorarea fosei craniene posterioare și îndepărtarea leziunilor compresive, arterelor sau venelor tipice din rădăcina trigemenului.

Î. Care sunt cauzele apariției pupilei precise?

- | | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| • Hemoragie pontină | • Instilare de pilocarpină |
| • Intoxicație cu organofosfor | • Hemoragie talamică (ocazional) |
| • Intoxicatia cu opiu | |

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul Homer.

- Sindromul Homer este produs de afectarea căii simpatice.
 - Fibrele simpatice prin nervul III inervează mușchiul tarsal superior al pleoapei (mușchii lui Muller).
 - Fibrele simpatice prin nervul nazociliar alimentează vasele de sânge ale ochiului.
 - Fibrele simpatice prin nervul ciliar lung inervează pupila.
- Deteriorarea căii simpatice provoacă anomalii în toate structurile menționate mai sus.

Componente

- Mioză datorată activității pupilodilatatoare reduse.
- Ptoza pleoapei.
- Conjunctiva injectată de sânge din cauza pierderii activității vasoconstrictoare.
- Enoftalmie.
- Anhidroza jumătății ipsilaterale a feței.
- Pierderea reflexului cilospinal.

Cauze

-
- Leziuni emisferice - hemisferectomie sau infarct masiv.
 - Leziuni ale trunchiului cerebral – sindrom medular lateral (vascular), scleroză multiplă, gliom pontin, encefalită a trunchiului cerebral.
 - Leziuni ale cordonului cervical - siringomieli, gliom, ependimom.
 - Leziuni radiculare - tumora primara si metastatica a apexului pulmonar (tumora Pancoast), coasta cervicala, paralizia Klumpke.
 - Lanț simpatic – infiltrație neoplazică, intervenție chirurgicală laringelui sau tiroidei, boală malignă în apropierea foramenului lacer sau canalului carotidian, disecția arterei carotide.
 - Diverse - sindromul Homer congenital, nevralgia paratrigeminală Reider.

Î. Discutați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, diagnosticul diferențial și managementul paraliziei Bell.

- Etiologia nu este cunoscută cu siguranță. Virusul herpes simplex și herpes zoster sunt suspectate.
- Din punct de vedere patologic, edemul și umflarea nervului apar în canalul facial, adesea la nivelul foramenului stilomastoid. Severitatea într-un caz dat variază de la simplu bloc de conducere până la degenerare axonală severă.

Caracteristici clinice

- Debutul este acut. Uneori este prezent un istoric de expunere la frig. Durerea ușoară la nivelul foramenului stilomastoid timp de câteva zile poate preceda paralizia. Examenul arată paralizie facială izolată a neuronului motor inferior, cu sau fără pierderea senzației gustative la două treimi anterioare ale limbii și hiperacuzie.

Caracteristicile paraliziei nervului facial motor inferior

- Paralizia tuturor mușchilor expresiei faciale din partea paraliziei.
- Coborârea colțului gurii, ștergerea cutelor și pliurile pielii pe partea afectată.
- Slăbiciune a înclinării și închiderea ochilor, deoarece mușchii feței superiori sunt slabi.
- Salivarea salivei din unghiul gurii.
- La solicitarea pacientului să-și arate dinții, unghiul gurii se îndepărtează de partea leziunii.
- La încercarea de închidere a pleoapei, ochiul de pe partea paralizată se rostogolește în sus (fenomenul Bell).
- Ulcerația corneei din cauza incapacității de a închide ochiul în timpul somnului.

Diagnostic diferențial

- Herpes zoster al nervului VII (sindrom Ramsay Hunt).
- Boala urechii medii cu compresie a nervului VII.
- traume.
- Caz ocazional de neurom intracanalicular al nervului VII.
- Mononeuropatia diabetică.
- se păstrează încrețirea normală a sprâncenelor, iar închiderea ochilor și clipirea nu sunt afectate).

Investigații

- Nu există o procedură specifică de diagnostic de confirmare.
- Testele electrofiziologice (EMG sau electromiografie) pot ajuta la prognostic.
- Pentru a exclude diagnosticul alternativ, pot fi necesare proceduri de diagnosticare adecvate.

Tratament

- Dacă pacientul este văzut devreme (în decurs de 3 zile), poate fi administrat un curs scurt de prednisolon. De obicei, prednisolonul se administrează la 1 mg/kg/zi în prima săptămână, doza fiind redusă treptat în a doua săptămână.
- Adăugarea de aciclovir nu modifică recuperarea.
- Bandă adezivă pentru a ține ochiul închis pentru a preveni ulcerarea corneei.

Prognost

- Majoritatea se recuperează foarte bine (cu peste 90%) dacă recuperarea începe în câteva zile. Prognosticul nefavorabil este observat la vârstnicii care prezintă o recuperare întârziată, cei cu hiperacuzie sau pierderea senzației gustative și când degenerescența axonală severă este sugerată în studiile electrofiziologice. Dacă nu se observă semne de recuperare la sfârșitul a 3 luni, va trebui luat în considerare un diagnostic alternativ (neurom al nervului VII).
- Cei care se recuperează pot prezenta semne de reinervare anormală care rezultă în „lacrimi de crocodil”, „fâlcare cu ochiul” etc.

Ce NU este paralizia lui Bell în leziunea nervoasă LMN VIIth?

- | | |
|---------------------------------|---|
| • Progresia peste 15 zile | • Prezența diabetului |
| • Durere severă (herpes zoster) | • Nu există dovezi de recuperare la 6 luni |
| • Orice alte | constatări neurologice asociate • Paralizie facială bilaterală la debut |
| • Dovada bolii urechii | |

Q. Descrieți etiologia, caracteristicile clinice și tratamentul sindromului Ramsay Hunt (herpes geniculat).**Etiologie**

- Herpes zoster al ganglionului geniculat.

Caracteristici clinice

- Debutul este cu durere severă în urechea externă, urmată de apariția veziculelor în meatul auditiv extern și, ocazional, pe limbă și faringe, împreună cu paralizia facială LMN. Paralizia nervului al optulea poate duce la greață, vărsături, vertij, nistagmus, tinitus și pierderea auzului.
- Recuperarea completă este mai puțin probabilă decât în paralizia lui Bell.

Tratament

- Analgezice.
- Aciclovir oral 800 mg de cinci ori pe zi este util dacă este început devreme (în 72 de ore) împreună cu corticosteroizi.
- Alți agenți sunt famciclovir (500 mg de trei ori pe zi) și valaciclovir (1 g de trei ori pe zi).
- Ldoxidina (soluție 5%) poate fi aplicată peste vezicule în stadii incipiente.

Î. Descrieți pe scurt cursul nervului facial. Care sunt diferitele niveluri la care nervul facial poate fi deteriorat? Cum veți diferenția clinic între leziunile de la diferite locuri?

Site of lesion

- Supranuclear
- Nuclear
- Cerebello-pontine angle
- Internal auditory canal
- Tympanomastoid
- Extracranial

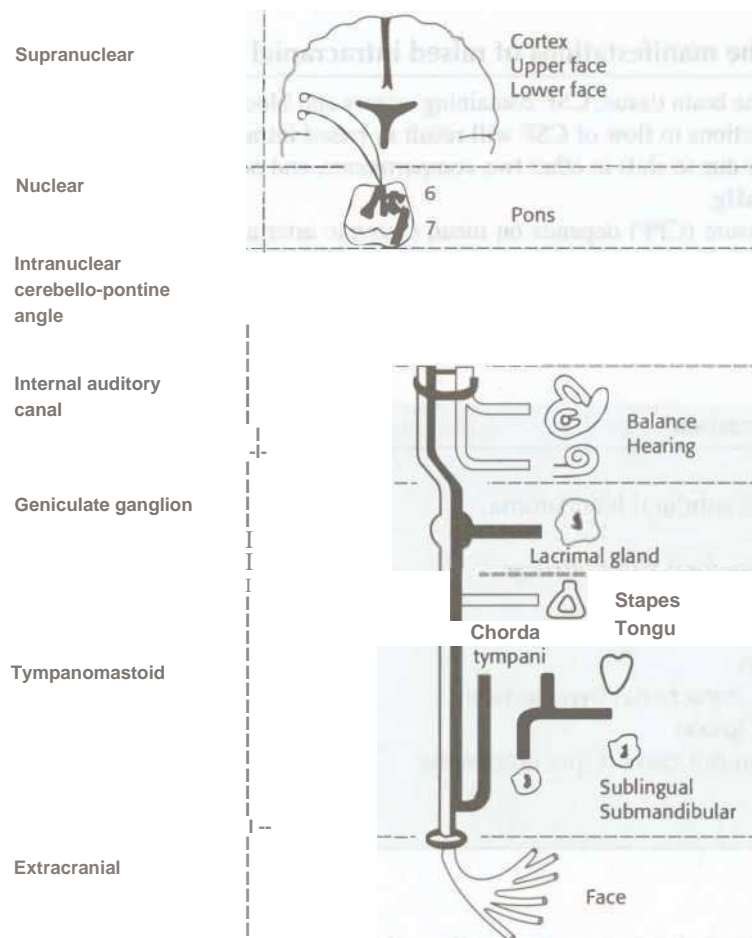
Manifestare clinică

Paralizia facială a neuronului motor superior contralateral și hemipareza Ipsilaterală a neuronului motor inferior Paralizia facială a neuronului motor inferior și hemipareza contralaterală Paralizia facială a neuronului motor inferior Ipsilateral, surditate neurosensorială, pierderea reflexului corneean (implicarea diviziunii oftalmice a nervului trigemen) și semne cerebeloase ipsilaterale

Paralizia facială a neuronului motor inferior, surditate neurosensorială, tinitus sau amețeli Paralizia facială a neuronului motor inferior cu pierderea gustului la două treimi anterioare ale limbii, cu sau fără surditate de conducere și hiperacuză

Paralizie facială a neuronului motor inferior cu senzație gustativă intactă

Anatomia topografică a nervului facial



Î. Scrieți o scurtă notă despre elevul Argyll Robertson.

- Descrie modificarea pupilară în care este prezent reflexul de acomodare, dar reflexul de lumină este afectat.
 - Elevii sunt mici, neregulați și inegale ca mărime.
 - Se observă atrofia și depigmentarea irisului.
 - Reflexul luminos este absent pentru stimulul direct (întotdeauna) și consensual (de obicei).
 - Reflexul de acomodare este intact.
 - Reflexul ciliospinal este absent.
- Tropicamida are adesea un efect redus sau deloc asupra dimensiunii pupilei ; fenilefrina, care stimulează activ dilatatorii irisului, este adesea necesară pentru dilatația pupilară.
- Se crede că locul leziunii este la nivelul tectumului mezencefalului sau periferic în ramura nervului III.
- Cauze:
 - Neurosifilis (în principal în tabes dorsalis) - modificări ale pupilelor în general bilaterale.
 - Diabet.
 - Sarcoidoza.
 - Scleroza multiplă.
 - Tumori ale regiunii pineale.

Î. Care este elevul lui Adie?

- Reacția la lumină este absentă sau este mult diminuată atunci când este testată în cadrul examenului de rutină; cu toate acestea, pupila lui Adie reacționează lent cu o stimulare maximă prelungită.
- Odată ce pupila lui Adie reacționează la acomodare, pupila tinde să rămână tonic constrânsă și se dilată foarte lent. Instilarea pilocarpinei cauzează constricție rapidă.
- Cauzat de denervarea parasimpatică din cauza distrugerii ganglionului ciliar .

Q. Descrieți pe scurt manifestările presiunii intracraniene crescute (ICP) și managementul acesteia.

- Craniul închide strâns țesutul cerebral, LCR conținând spații și sânge în vase. Orice modificare care provoacă creșterea volumului țesutului sau obstrucții la fluxul LCR va duce la creșterea presiunii intracraniene (ICP). Inițial, poate apărea un anumit grad de compensare din cauza deplasării în alte două compartimente și nu are loc o creștere a presiunii.
- ICP normală este <15 mmHg.
- Presiunea de perfuzie cerebrală (CPP) depinde de presiunea arterială sistemică medie (MAP) și ICP. O creștere a ICP are ca rezultat scăderea CPP. Prin procesul normal de reglare (autoreglare), creierul este capabil să mențină un flux sanguin cerebral normal (CBF) cu un CPP cuprins între 50 și 150 mmHg.

Cauze

Cauze primare sau intracraniene	Cauze secundare sau extracraniene
<ul style="list-style-type: none"> • Tumora pe creier • Traume (hematom epidural și subdural, contuzie cerebrală) • Hemoragie intracerebrală netraumatică • AVC ischemic • Hidrocefalie (datorită tumorilor sau aderențelor obstrucționează fluxul LCR) • Hipertensiune arterială intracraniană idiopatică sau • Ocluzie majoră a venei sinusale • Altele (de exemplu pseudotumor cerebri, pneumocefalus, abces) • Post-neurochirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxie sau hipercarbie (hipoventilație) • Hiperpirexie • Convulsii • Medicamente și toxine (de exemplu, tetraciclină, intoxicație cu sodiu, plumb) • Insuficiență hepatică • Sindromul Reye • Edem cerebral de mare altitudine

Caracteristici clinice

- Semnele și simptomele cauzei de bază sunt de obicei evidente.
- Caracteristicile datorate ICP crescute sunt cefaleea anterioară difuză, vărsături și tulburări de vedere.
 - Cefalee – în mod clasic mai gravă dimineața, exacerbată de tuse/strănut.
 - Vărsături – de obicei dimineața și pot ameliora temporar durerea de cap

- Dacă ICP a crescut acut, frecvența pulsului este mai lent și TA poate crește (reflexul Cushing). O altă componentă este depresia respiratorie (triada lui Cushing).
- O ICP crescută de mai mult de câteva zile va duce la edem papilar.
- Diplopie datorată paraliziiilor nervilor cranieni - al șaselea nerv cranian deosebit de vulnerabil la întindere
- Alte caracteristici sunt somnolența, deteriorarea mintală și convulsiile.

Simptome	Semne
Cefalee	Nivel scăzut de conștiență (letargie, stupoare , comă)
Vărsături	Papiledem
Somnolență	Paralizia celui de-al șaselea nerv cranian
Tulburări vizuale, inclusiv diplopie triada lui Cushing (hipertensiune arterială, bradicardie și respirație neregulată)	
Convulsii	

Sindroame de hernie

- Hernia creierului poate apărea din cauza creșterii TIC.
- Herniile supratentoriale apar deasupra stratului meningian al tentorium cerebelului și includ hernia centrală, uncală și subfalcină.
- Hernia infratentorială apare din cauza leziunilor infratentoriale care pot avea ca rezultat hernia ascendentă a trunchiului cerebral prin tentoriu sau deplasarea în jos a amigdalelor cerebeloase prin foramen magnum.
- Hernie transtentorială centrală:
 - Cauzată de umflarea creierului sau de o leziune în expansiune care ocupă spațiu, care deplasează lobii temporali mediali de-a lungul trunchiului cerebral prin creșterea tentorială, ducând la compresia și alungirea diencefalului.
 - Manifestat ca un compromis progresiv al structurilor trunchiului cerebral.
 - Inițial, diencefalul este afectat rezultând respirație Cheyne-Stokes, pupile mici, reflexe oculovestibulare normale și postură decortăată.
 - Pe măsură ce hernia progresează, mesencefalul și puțul superior sunt afectate, rezultând hiperventilație, pupile poziționate la mijloc și fixate, reflex oculovestibular anormal și postură decerebrată ca răspuns la stimularea nocivă.
 - Hernia ulterioară duce la disfuncții ale puțului și medularului, ducând la respirație ataxică, pupile fixe, comă și moarte.
- Hernie uncal:
 - Cauzată de o leziune de masă în expansiune într-un lob temporal sau o parte laterală a bolții craniene (inclusiv hematoame epidurale și subdurale) care forțează uncusul lobului temporal în jos și peste marginea tentoriului.
 - Inițial, pupila ipsilaterală se dilată, dar rămâne lent reactivă pe măsură ce partea pupilară exterioară a nervului cranian Hird este comprimată.
 - Hernia ulterioară produce paralizie completă a nervului Hird, reflex oculovestibular anormal, hiperventilație și postură decortăată sau decerebrată.
 - Hemipareza ipsilaterală poate apărea din cauza comprimării pedunculului cerebral contralateral pe marginea tentoriului. Este un semn de localizare fals (creșterea lui Kernohan).
 - Pe măsură ce uncusul comprimă mezencefalul și puțul superior, apare hiperventilația, pupila contralaterală devine fixată și dilatăată, iar reflexul oculovestibular dispăre.
 - Acestea sunt urmate de moarte.
- Hernie cerebeloasă:
 - Provoacă compresia medulară, ducând la alterarea respirației, meningism, disfuncție autonomă, vertij, vărsături , comă și moarte.

Investigații

- Relevant pentru o posibilă patologie subiacentă.
- Capul CT poate prezenta o deplasare a liniei mediane și cisterne bazale comprimate.
- Monitorizarea ICP în cazuri selectate (de exemplu cei cu Scala de Comă Glasgow ::58 cu scanare CT care evidențiază hematom, contuzie, edem, hernie sau cisterne bazale comprimate).

Tratament

- Medical:
 - Ventilație asistată pentru corectarea hipoxiei și hipercarbiei. Durate scurte de hiperventilație ușoară (PCO_2 30-35 mmHg) poate fi acceptabilă ca măsură temporară până când sunt disponibile alte metode de gestionare a ICP. Hiperventilația prelungită a fost asociată cu exacerbară ischemiei cerebrale.

- Menținerea presiunii arteriale medii peste 90 mmHg. Fiți atenți în tratarea hipertensiunii arteriale, deoarece acesta poate fi răspunsul lui Cushing.
- Administrarea de soluție salină normală pentru a obține o presiune venoasă centrală de 8 până la 10 mmHg.
- Diuretice osmotice sau alte diuretice:
 - Manitol—0,25-1 g/kg/doză.
 - Glicerol - 30 ml pe cale orală 6 sau 8 ore.
 - Frusemid - 20 mg la 8 ore.
- Soluție salină hipertonică 7,5% (4 ml/kg) timp de 15-30 minute (cu monitorizarea sodiului seric).
- Sedare și analgezie folosind benzodiazepine cu acțiune scurtă și morfină.
- Steroizi—dexametazonă 4 mg la 6 ore. Ajută doar la reducerea edemului vasogenic din jurul tumorii, abceselor sau hematomului subdural. Administrarea de rutină a steroizilor trebuie evitată la pacienții cu leziuni cerebrale traumatice și ICP crescută.
- Ridicarea capului cu 15-30°C menținându-l pe linia mediană pentru a maximiza drenajul venos cerebral.
- Comă barbiturice în cazuri refractare. Scade ICP prin scăderea ratei procesului metabolic al organismului, a consumului de oxigen și a producției de dioxid de carbon. Cu toate acestea, eficacitatea sa este controversată
- Răcirea la aproximativ 32-34°C poate fi utilă în cazurile refractare.
- Ventilație asistată cu hiperventilație pentru a menține PaCO₂ la 30 mmHg în cazurile refractare (deși aceasta modalitate este controversată).
- Terapia medicală ar trebui să includă, de asemenea, gestionarea cauzei subiacente, acolo unde este cazul.
- Managementul chirurgical:
 - Managementul cauzei subiacente.
 - Îndepărtarea leziunii ocupatoare de spațiu.
 - Șunt ventriculo-atrial sau ventriculo-peritoneal în hidrocefalie.
 - Craniectomie decompresivă.
 - Decompresia chirurgicală ca procedură de salvare a vieții prin lobectomii frontale sau temporale limitate.

Î. Scrieți o scurtă notă despre tumorile cu unghi cerebello-pontin (unghiul CP).

Î. Ce este neuromul acustic?

Unghi cerebello-pontin (unghi CP)

- Unghiul cerebello-pontin (CP) este zona cisternei laterale care conține LCR, țesut arahnoid, nervii cranieni și vasele asociate acestora. Granițele unghiului CP sunt:
 - Marginea medială - suprafața laterală a trunchiului cerebral.
 - Bordul lateral—os petrus.
 - Marginea superioară – peduncul cerebelos mijlociu și cerebel.
 - Marginea inferioară - țesutul arahnoid al nervilor cranieni inferiori.
 - Posterior—peduncul cerebelos.
- Tumorile unghiului CP sunt cele mai frecvente tumori ale fosei posterioare. Majoritatea sunt benigne.

Diverse tumori unghiulare CP

- | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| • Acoustic neuroma (more than 80%) | • Cerebellar glioma |
| • Meningioma | • Pontine glioma |
| • Vllth or Vth nerve neuromas | • Nasopharyngeal tumour extension |
| • Epidermoid tumour | • Metastatic tumours (very rare) |
| • Giant basilar aneurysm | |

Caracteristicile clinice ale tumorilor unghiulare CP

- Combinația a VIII-a, a VII-a și a ramurii oftalmice a V-a, cu sau fără semne cerebeloase ipsilaterale, este semnul distinctiv al leziunii unghiului cerebello-pontin.
- Caracteristicile frecvente de prezentare sunt hipoacuzie ipsilaterală, tinitus, vertij, instabilitate și hipoestezie facială. Slăbiciunea facială este mai puțin frecventă.
- Mai târziu, tumorile vor avea ca rezultat creșterea ICP prin deplasarea trunchiului cerebral și obstrucția fluxului LCR.
- În unele cazuri, pot exista semne de compresie a trunchiului cerebral, în special hemipareza contralaterală.
- Poate duce la paralizii ale nervilor al IX-lea și al X-lea atunci când tumora este foarte mare.

Neuromul acustic

- Neuromul acustic (sau schwannomul vestibular) este o tumoare intracraniană primară benignă a celulelor formatoare de mielină numite „celule Schwann” ale nervului cranian al VIII-lea.
- Poate să apară sporadic sau, în unele cazuri, apare ca parte a neurofibromatozei von Recklinghausen, caz în care poate lua una dintre următoarele două forme:
 - Neurofibromatoza tip I apare de obicei în viața adultă și poate implica nervul al VIII-lea sau orice alt nerv cranian sau rădăcina spinării. Neuroamele acustice bilaterale sunt rare la acest tip.
 - Neurofibromatoza tip II apare de obicei înainte de vârsta de 20 de ani. Neuroamele acustice bilaterale sunt semnul distinctiv. Acest tip prezintă moștenire autosomal dominantă.

Investigatii

- Radiografia craniului - vedere periorbitală pentru canalul acustic intern sau foramen.
- Răspunsurile auditive ale trunchiului cerebral (BAER)
- CT (cu contrast IV).
- **RMN** cu intensificare cu gadolinium.

Tratament

- Excizia chirurgicală.
- Radiochirurgia stereotactică (cuțit gamma) este utilizată pentru a încetini sau opri creșterea tumorii, nu pentru a vindeca sau îndepărta tumora. Deseori efectuat la pacienți vârstnici sau bolnavi care nu pot tolera intervenția chirurgicală pe creier.

Q. Menționați cauzele leziunilor care ocupă spațiul intracranian și descrieți semnele și simptomele unor astfel de leziuni.

Cauze

Leziuni acute până la subacute (care se dezvoltă în câteva zile și săptămâni)

- Hematom subdural
- Glioblastom
- Tumorile cerebrale metastatice
- Abces cerebral și granuloame

Leziuni cronice

Extracerebral

- Meningiom
- Neurofibrom
- Adenom hipofizar
- Craniofaringiom
- Baza tumorilor craniului
- Pinealom (copii)

intraventriculară

- Ependimom
- Chist coloid
- Meningiom

Intracerebral

- Gliome
 - Astrocitom
 - QI igodendrogliom
 - Glioblastom
- Hemangiom
- Meduloblastom (copii)
- Limfom
- Aneurisme mari
- Tuberculomul "
- Neurocisticercroza

Caracteristici clinice

- Tumorile cu creștere rapidă produc caracteristici nelocalizate sub formă de apatie, tulburare a conștiinței, deteriorare globală a intelectului cu sau fără caracteristici de ICP crescută și convulsii.
- Leziunile subacute sau cronice produc următoarele caracteristici:
 - Sindroamele specifice datorate comprimării leziunii pe structuri neuronale adiacente includ următoarele: Sindromul unghiului cerebelo-pontin.
Sindroame selar, supraselare și paraselar (hemianopie bitemporală, scotoame, oftalmoplegie, hipogonadism, hipotiroidism, dereglare a temperaturii, tulburări de somn, diabet insipid și caracteristici de creștere a tensiunii intracraniene).

Sindromul fisurii orbitale (proptoză, acuitate redusă, modificări pupilare și mișcări limitate ale ochilor).

- Sindromul Foster-Kennedy (edem papilar la un ochi și atrofie optică la celălalt, rezultă din ICP crescută și compresia nervului optic secundară tumorii - meningiom al șanțului olfactiv sau aripii sfenoide).
Tumori intracerebrale au ca rezultat hemipareză, afazie, hemianopie, semne cerebeloase și semne ale trunchiului cerebral, în funcție de localizarea lor.
- Caracteristicile ICP crescute sunt cefaleea, vărsăturile și edemul papilar. Tumori situate aproape de sistemul ventricular produc o creștere precoce a ICP prin blocarea fluxului de LCR chiar și atunci când dimensiunea tumorii este mică. În altă parte, tumorile trebuie să fie suficient de mari pentru a produce ICP crescută.
- Semne false de localizare apar după ce apare ICP crescut. Acestea sunt următoarele:
Paralizia nervului VI (unilaterală sau bilaterală).
Tulburări piramidale (ipsi sau partea contralaterală).
Paralizia nervului III. Rareori, paralizia nervului al VII-lea și al VIII-lea.
- Crizele apar în leziunile supratentoriale.
 - Gliomele de grad scăzut sunt prezente mai frecvent cu convulsii decât tumorile cerebrale primare de grad înalt sau metastazele.
 - Tumori corticale provoacă mai probabil convulsii decât leziunile infratentoriale, cenușii profunde sau substanței albe.
- Dacă tumora este metastatică, caracteristicile neoplasmului primar sunt evidente. Tumori primare obișnuite care au ca rezultat metastaze cerebrale sunt din plămâni, intestine, rinichi, sâni și tiroide.
- Dacă leziunea care ocupă spațiul este inflamatorie, sursa de infecție poate fi evidentă (boala urechii medii, abces pulmonar, bronșiectazie, abces în altă parte a corpului, boală cardiacă cianotică, tuberculoză în altă parte a corpului etc.).
- Riscul de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară este crescut la pacienții cu tumori.

Investigatii

- Radiografia craniului:
 - Prezintă trăsături ale ICP crescute la nivelul sellei cu deplasare a glandei pineale calcificate. Se poate observa calcificarea în cadrul tumorilor.
- scanare CT:
 - Permite localizarea tumorii, dimensiunea acesteia, caracterele etc., permițând identificarea naturii patologiei de bază în majoritatea cazurilor.
- RMN:
 - Detectează gliomele precoce și tumorile fosei posterioare prin eliminarea artefactelor osoase (un dezavantaj cu tomografia computerizată).
- Angiografie:
 - Ocazional necesar pentru a studia vascularizația tumorii sau pentru a exclude anevrismele gigantice care imită sau acționează ca leziuni care ocupă spațiu.
- Investigații pentru a căuta locul primar al malignității atunci când se suspectează tumora metastatică.
- scanare PET
- Scanarea SPECT folosind diferiți trăsori (de exemplu 99m-Tc-glucoheptonat) pentru a diferenția leziunile intracraniene neoplazice de cele non-neoplazice. De asemenea, util pentru a distinge recidiva tumorală de necroza tumorală care poate apărea cu radioterapie .

Tratament

- Controlul crizelor.
- Controlul ICP crescut.
- Îndepărtarea chirurgicală pe cât posibil.
- Radioterapia este indicată în toate leziunile maligne și unele benigne.
- Chimioterapia în neoplasmul malign. Temozolomida este cel mai des utilizat agent.
- Agenți antibacterieni în leziunile infecțioase și inflamatorii.
- Profilaxia cu heparină/anticoagulate orale pentru pacienții care au imobilitate la nivelul membrelor inferioare.

Q. Discuțați despre clasificarea, patogeneza, caracteristicile clinice și managementul migrenei.

- Migrena se caracterizează prin dureri de cap periodice, de obicei unilaterale, adesea asociate cu tulburări de vedere și vărsături.

Clasificare**Migrena clasică**

- Simptomele vizuale sau senzoriale preced sau însoțesc durerea de cap

Migrenă comună

- Fără caracteristici vizuale sau senzoriale
- Apar dureri de cap, greață, vărsături și fotofobie

Migrena bazilară

- Cefalee occipitală, precedată de vertij, diplopie și disartrie, ± simptome vizuale și senzoriale (simptome ale trunchiului cerebral)

Migrena hemiplegică

- Cefalee prelungită care durează ore sau zile
- Aura constând din hemipareză complet reversibilă și cel puțin una dintre următoarele: simptome vizuale complet reversibile; simptome senzoriale complet reversibile; tulburări de vorbire disfazice complet reversibile

Aura tipică fără dureri de cap

- Prezența aurei migrenoase fără dureri de cap (aura vizuală cea mai frecventă)

Migrena retiniană

- Atacuri repetate de tulburări vizuale monoculare, inclusiv scintilații, scotoame sau orbire asociate cu migrenă.

Patogeneza

- Multiplii factori de mediu și genetici se combină pentru a induce modificări cerebrale electrice și vasculare. Mulți - neurotransmițători par să fie implicați (de exemplu serotonina, noradrenalina și substanța P).
- Este inițiată prin răspândirea undelor de depolarizare fie din cortex, fie din trunchiul cerebral. Aceste procese centrale generează inflamație neurogenă meningeală și vasodilatație, care, la rândul lor, activează aferentele nociceptive care transportă semnalele durerii prin ganglionul trigemen către nucleul caudalis trigemen din complexul trigemino-cervical.
- Modificările inflamatorii neurogenice meningeale includ eliberarea peptidei legate de gena calcitoninei (CGRP), un vasodilatator endogen profund și inițierea cascadei acidului arahidonic.
- Se crede, de asemenea, că aura este cauzată de depresia de răspândire corticală. Aura este asociată cu o reducere localizată a fluxului sanguin urmată de o creștere a fluxului sanguin și afectează în mod caracteristic cortexul parieto-occipital.

Factori precipitanți

- „Orice sub soare, inclusiv soare” poate precipita un atac, dar fiecare persoană are proprii factori declanșatori.
- De obicei, acestea sunt stresul, expunerea la lumină puternică, zgomotele puternice, fumul sau mirosurile puternice, menstruația, lipsa sau excesul de somn, brânză, cafeină, alcool, ciocolată, citrice și aditivi alimentari precum glutamat monosodic, vasodilatatoare, pastile pentru exerciții fizice și contraceptive.
- Tendința familială este obișnuită.

Caracteristici clinice

- Atacurile sunt episodice și încep la pubertate și continuă până la mijlocul vieții, cu grad variabil de remisiuni spontane. Frecvența, durata și severitatea atacurilor variază la același individ.
- Cefaleea este de obicei hemicranică, cu caracter pulsatil și asociată cu greață și vărsături.
- În migrena clasică, cefaleea este precedată de o aură care este o tulburare neurologică focală care se manifestă sub formă de aură vizuală (lumini intermitente sau pete sclipitoare care pot traversa câmpul vizual în câteva minute, scotom), aura senzorială sau aura limbajului. • Atât aurile senzoriale, cât și cele vizuale au o calitate de migrare lentă sau de răspândire în care simptomele se răspândesc lent
partea afectată a corpului sau câmpul vizual, urmată de o revenire treptată la funcția normală în zonele afectate pentru prima dată după 20 până la 60 de minute. Într-un eveniment ischemic, deficitul neurologic tind să apară oarecum brusc și tind să fie distribuite în mod egal în teritoriul vascular relevant.

- În aura migrenoasă, diferite simptome neurologice tind să apară secvențial (de exemplu, aura vizuală urmată de aura senzorială). În schimb, manifestarea simultană a mai multor tipuri de simptome neurologice este destul de comună în ischemia cerebrală.
- În aura migrenoasă, caracteristicile pozitive sunt urmate de simptome negative în loc să apară simultan.
- Alodinia (producerea durerii din stimuli în mod normal nedureroși) este un fenomen extrem de comun în migrenă, care apare la aproximativ două treimi dintre pacienți.
- Atacurile severe sunt asociate cu fotofobia și prostrația. Atacul se termină spontan după câteva ore sau după somn.

Criterii de diagnostic

Migrenă comună

- Atacurile repetate (cel puțin cinci atacuri) de cefalee cu durata de 4-72 de ore care au următoarele caracteristici:
- Examen fizic normal
- Nicio altă cauză rezonabilă pentru durerea de cap
- Durerea de cap are cel puțin două dintre următoarele:
 - Durere unilaterală
 - Durere pulsatilă sau pulsatilă
 - Agravarea durerii prin mișcare
 - Intensitate moderată sau severă a durerii
- Cel puțin unul dintre următoarele în timpul durerii de cap:
 - Greață sau vărsături
 - Fotofobie și fonofobie

Migrena clasică

- Atacurile repetate (cel puțin două atacuri) de cefalee cu durata de 4-72 de ore care au următoarele caracteristici:
 - Examen fizic normal.
 - Nicio altă cauză rezonabilă pentru durerea de cap.
 - Aura constând din cel puțin una dintre următoarele, dar fără slăbiciune motorie:
 - Simptome vizuale complet reversibile, inclusiv caracteristici pozitive (de exemplu lumini pâlpâitoare, pete sau linii) și/sau caracteristici negative (de exemplu, pierderea vederii)
 - Simptome senzoriale complet reversibile, inclusiv caracteristici pozitive (de exemplu, ace) și/sau caracteristici negative (de exemplu amorțeală)
 - Tulburări disfazice de vorbire complet reversibile
 - Cel puțin două dintre următoarele:
 - Simptome vizuale omonime și/sau simptome senzoriale unilaterale
 - Cel puțin un simptom de aură care se dezvoltă treptat în >5 minute și/sau diferite simptome aurei care apar succesiv în >5 minute
 - Fiecare simptom durează >5 și ≤560 minute
- Durerea de cap începe în timpul aurei sau urmează aurei în 60 de minute

Caracteristici periculoase ale durerii de cap la un pacient despre care se știe că suferă de migrenă („semnale roșii”)

- | | |
|---|---|
| • Rapidly increasing frequency of headache | Associated incoordination |
| • Abrupt onset of severe headache | Presence of focal neurologic signs or symptoms |
| • Marked change in headache pattern | Associated fever, neck stiffness |
| • Headache awakening the patient from sleep | Associated with tenderness over temporal artery |
| • Triggered by Valsalva manoeuvre, cough, exertion or sexual activity | Associated with altered sensorium, seizures |

Tratament

- Explicați că durerea de cap nu are un prognostic sinistru (semnificație).
- Factorii declanșatori, cum ar fi lumina puternică și precipitanții dietetici, sunt evitați. Păstrarea unui jurnal de dureri de cap poate ajuta în acest sens.
- Poate dura până la 24 de ore pentru ca un declanșator să provoace un atac de migrenă.

Medicamente utile în migrenă acută

- Inițiați cu un AINS.
- Utilizați un triptan, dacă nu a fost nicio ușurare cu un AINS anterior.
- Evitați utilizarea opioidelor.
- Cefaleea prin utilizarea excesivă a medicamentelor poate apărea cu utilizarea excesivă a medicamentelor utilizate în migrena acută.

Medicament	Doza	Remarci
• Paracetamol/Aspirina/ Ibuprofen	1 g/600 mg/600 mg	Ar trebui să fie linia inițială de tratament
• Ketorolac	30-60 mg IM	Nesedativ; poate produce sângerare gastrointestinală
• Ergotamina	1 mg pe cale orală; se poate repeta la maxim 3 mg/zi și 5 mg/ săptămână	Utilizați la începutul durerii de cap/prodrom Contraindicații: Sarcina și boli coronariene sau vasculare periferice A se evita dacă sunt prezente defecte neurologice Evitați utilizarea timp de 2 zile consecutive La fel ca ergotamina
• Dihidroergotamina	1 mg SC, IM sau IV; se poate repeta până la maximum 3 mg/zi și 5 mg/săptămână	
• Proclorperazina	12,5 mg IM	Eficient în aproape 75% din cazuri. Poate produce caracteristici
• Metoclopramidă	10-20 mg IV lent	Are, de asemenea, proprietăți antiemetice. Poate produce
• Sumatriptan (disponibil și în combinație cu naproxen)	50-100 mg pe cale orală, 6 mg SC, 20 mg spray nazal	Vezi mai jos
• Rizatriptan	5-10 mg	Vezi mai jos
• Dexametazonă	4-8 mg IM/ IV	Nesedativ
• Magneziu	1 g IV	Funcționează cel mai bine pentru pacienții cu erupție

Triptani

- Există șapte triptani diferiți: almotriptan, eletriptan, frovatriptan (debut mai lent), naratriptan (debut mai lent), rizatriptan, sumatriptan și zolmitriptan.
- Aceștia sunt agoniști ai receptorilor 5-HT_{1B}/LD care lucrează prin receptorii serotoninei LD pentru a inhiba CGRP și eliberarea de peptide inflamatorii în meninge și pentru a preveni întoarcerea semnalului de durere de la periferie la nucleul caudalis trigemen. Acestea funcționează prin intermediul receptorului 5-HT_{1B} pentru a contracta vasele dilatate de CGRP. Deoarece există câțiva receptori 5-HT_{1B} în arterele coronare și alte artere, triptanii sunt contraindicați la pacienții care au boli vasculare.
- Toți triptanii sunt disponibili pentru uz oral. Sumatriptanul poate fi administrat și parenteral, precum și prin spray nazal. Zolmitriptan este disponibil și sub formă de spray nazal.
- Ar trebui administrat la debutul durerii de cap pentru a obține o eficacitate maximă. O a doua doză nu trebuie administrată în decurs de 2 ore dacă prima doză nu este eficientă.
- Efectele secundare includ furnicături, înroșire și senzații de căldură, greutate, presiune sau strângere în diferite părți ale corpului, inclusiv în piept și gât, dificultăți de respirație și palpitații. Triptanii pot contracta arterele coronare și, în cazuri rare, pot provoca ischemie miocardică.
- Sunt contraindicate la pacienții cu boală cardiacă ischemică, hipertensiune arterială necontrolată, boală cerebrovasculară, boală vasculară periferică sau migrenă hemiplegică sau bazilară. De asemenea, contraindicat în sarcină.
- Sunt compatibile cu majoritatea celorlalte medicamente. Cu toate acestea, evitați ergotamina în 24 de ore de la utilizare.

Profilaxia medicamentelor

Indicatii

-
- Migrenă recurentă care interferează semnificativ cu calitatea vieții și rutina zilnică a pacientului, în ciuda tratamentului acut
 - Patru sau mai multe atacuri pe lună
 - Eșecul, contraindicația sau efectele secundare supărătoare ale medicamentelor acute
 - Aure frecvente, extrem de lungi sau incomode
-
- Profilaxia poate fi încercată cu oricare dintre următoarele:
 - Propranolol - 40-60 mg TID, sau metoprolol 25-100 mg BID sau atenolol 25-100 mg OD.
 - Pizotifen - 0,5-2 mg la culcare (poate produce creștere în greutate, somnolență).
 - Amitriptilină - 25-100 mg la culcare.
 - Flunarizină - 5-10 mg OD la culcare (poate produce creștere în greutate, somnolență, gură uscată, amețeli, hipotensiune arterială, exacerbare a depresiei).
 - Gabapentin—900-3600 mg/zi.
 - Valproat—400-600 mg BID.
 - Topiramat - 25-100 mg BID.
 - Methysergide—1-2 mg TID în cazuri rezistente (utilizarea prelungită poate produce fibroză retroperitoneală și mediastinală).

Î. Scrieți o scurtă notă despre cefaleea în grup.

-
- Apare de obicei la bărbați adulți tineri.
 - Mecanismul precis nu este cunoscut; Cefaleea în cluster este asociată cu activarea vasculară a trigemino și cu tulburări neuroendocrine și vegetative. Implicarea hipotalamusului poate explica aspectele ciclice ale durerii de cap în cluster.
 - Familiar în aproximativ 10% din cazuri. A avea o rudă de gradul I cu cefalee în grup crește riscul de 14 până la 40 de ori
 - Două tipuri:
 - Cronic: cel puțin o perioadă de cluster care durează cel puțin un an, fără remisie sau remisie mai mică de o lună.
 - Episodic: Cel puțin două perioade de cluster de cel puțin o săptămână, dar mai puțin de un an, cu remisiune pentru cel puțin o lună.

Caracteristici clinice

- Caracterizat prin atacuri recurente, de scurtă durată (15 până la 180 de minute) de durere periorbitală unilaterală chinuitoare.
- Adesea însoțită de semne autonome ipsilaterale (lacrimație, congestie nazală, ptoză, mioză, edem pleoapelor și roșeață a ochiului).
- Periodicitate circadiană cu atacuri grupate în atacuri care pot avea loc în anumite luni ale anului.
- Alcoolul, mirosurile puternice și somnul pot declanșa dureri de cap.
- Atacurile pot avea loc la ore precise, mai ales în timpul nopții.

Criterii de diagnostic

-
- Cel puțin cinci atacuri care îndeplinesc de la B la D enumerate mai jos
 - Durere orbitală, supraorbitală și/sau temporală unilaterală severă sau foarte severă, care durează între 15 și 180 de minute, netratată
 - Cefaleea este însoțită de cel puțin unul dintre următoarele:
 - Injectare conjunctivală ipsilaterală și/sau lacrimare
 - Congestie nazală ipsilaterală și/sau rinoree
 - Edem pleoapelor ipsilaterale
 - Frunte și transpirație facială ipsilaterală
 - Mioză și/sau ptoză ipsilaterală
 - Un sentiment de neliniște sau agitație
 - Atacurile au o frecvență de la unul la două zile la opt pe zi
-

Tratament

- Tratamentul nu este curativ.
 - Tratament acut cu sumatriptan și oxigen cu debit mare.
 - Profilaxia prin verapamil, litiu, metisergidă, prednison, topiramat sau bloc al nervului occipital mai mare.
 - Stimularea profundă a creierului în cazurile refractare.

Q. Clasificați epilepsia. Discutați despre etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul epilepsiei idiopatice.

Q. Descrieți epilepsia petit mal și tratamentul acesteia.

Î. Ce este epilepsia jacksoniană?

Clasificare

Convulsii focale (parțiale).	Convulsii primare generalizate	Status epileptic
<ul style="list-style-type: none"> • Crize simple parțiale <ul style="list-style-type: none"> • Crize motorii parțiale simple • Crize senzoriale parțiale simple • Alții • Convulsii parțiale complexe • Convulsii parțiale generalizate secundare 	<ul style="list-style-type: none"> • Tonic-clonic (Grand mal) • Tonic • Absența • Absență atipică • Mioclonic • Aton • Clonic 	<ul style="list-style-type: none"> • Statutul tonico-clonic • Statut de absență (simplu) • Stare focală (complex) • Epilepsia parțială continuă

- În convulsiile focale (parțiale), activitatea convulsivă începe focalizat în cortexul cerebral și se poate extinde sau nu în restul creierului. În crizele parțiale simple, conștientizarea este menținută, în timp ce în crizele complexe, conștientizarea este afectată.
- În crizele convulsive primare generalizate, activitatea convulsivă apare brusc și implică tot creierul simultan. Nu există aura. EEG arată descărcări bilaterale sincrone.

Definiția epilepsie

- Scurtă tulburare recurentă a funcției cerebrale care este de obicei asociată cu tulburări de conștiență și însoțită de o descărcare electrică bruscă, excesivă, a neuronilor cerebrali. EEG este de înaltă tensiune în raport cu fundalul.
- Din punct de vedere clinic, epilepsia este definită ca o afecțiune caracterizată prin convulsii recurente (două sau mai multe) neprovocate.

Etiologie

- Epilepsia se datorează unei populații de neuroni hiperexcitabili anormali. Astfel de neuroni sunt supuși unor influențe excitatorii și inhibitorii din alte surse. Transmițătorii excitatori se depolarizează, iar transmițătorii inhibitori hiperpolariză membrana neuronală. Descărcarea este guvernată de echilibrul dintre acești doi factori opusi.
 - Acetilcolina este transmițătorul excitator.
 - GABA este transmițătorul inhibitor.
- Epilepsiile pot fi primare sau secundare (simptomatice).

Primar

- În majoritatea cazurilor, epilepsia este idiopatică și cauza nu este cunoscută. Poate că există un istoric familial pozitiv, debutul este în copilărie și are un fond genetic.

secundar/simptomatic)

- Orice boală intracraniană, cum ar fi tumori cerebrale, leziuni ale capului, accidente cerebrovasculare și infecții ale SNC.
- Hipoglicemie și hiperglicemie.
- Uremie, bloc cardiac.
- Ingestia sau retragerea de alcool sau droguri.

Caracteristici clinice

Convulsii primare generalizate

- Anormalitatea electrică apare simultan pe întreg cortexul cerebral și este recunoscută clinic și electroencefalografic .

Crize tonico-clonice

- Există o conștiință alterată la debut, care poate fi asociată cu un strigăt epileptic. Fit începe simultan cu o stare tonică generalizată care durează de la câteva secunde până la minute. Pacientul este inconștient și cianozat, docs nu respiră (deoarece glota este închisă și mușchii respiratori sunt în contracție tonică) și pupilele sunt dilatate. Ritmul cardiac se modifică și se poate chiar opri. Aceasta este urmată de starea clonică în care smucituri ritmice ap ^^ și durează de la unul la câteva minute. Limba poate fi mușcată și poate apărea incontinență urinară sau intestinală. (Starea tonică apare în timpul descărcării continue din cortex când începe activitatea excitatoare continuă sincronă. Faza clonică indică ap ^^ ce influență inhibitorie care rupe descărcările continue la un model intermitent).
- Aceasta este urmată de faza postictală în care pacientul trece în stare de somnolență și poate avea dureri de cap și vărsături. La câteva minute inițiale, el nu este excitabil și poate total flasc. Răspunsul plantar este extensor și ritmul cardiac poate lent. La recuperarea treptată, el poate fi confuz și arată un comportament automat. Întreaga fază poate dura de la câteva minute la 1-2 ore.

Crize de absență (Petit Mal)

- Modelul EEG caracteristic este un complex sincron generalizat de vârf și undă lentă care apare la o frecvență de trei [pe secundă.
- Se observă trei tipuri de manifestări clinice:
 1. Cea mai comună varietate (absența clasică) se caracterizează prin pierderea tranzitorie a conștiinței. Are loc o intențiune în activitatea curentă și pacientul poate privi în gol în față. Durează doar 15-20 de secunde; fiind atât de scurt, poate trece neobservat. Petit mal începe invariabil în copilărie și poate persista până la vârsta adultă. Atacurile sunt frecvente și se pot observa până la 100 de atacuri pe zi. Cel mai adesea există o remisie spontană la vârsta adultă. Cu toate acestea, uneori, petit mal încetează și lasă loc crizelor tonico-clonice la vârsta adultă.
 2. Scurtă pierdere a conștiinței asociată cu smucirea mioclonică a brațelor.
 3. Cel mai puțin frecvent se numește „criză akinetică”. Pacientul cade la pământ, își pierde cunoștința, își revine și se ridică imediat.

Epilepsia mioclonică juvenilă

- Epilepsia mioclonică juvenilă (JME) este un sindrom epileptic generalizat idiopatic caracterizat prin smucituri mioclonice, convulsii tonico-clonice generalizate (GTCS) și uneori crize de absență.
- Debutul este în jurul adolescenței.
- Factorii precipitanți comuni includ privarea de somn și stresul psihologic.
- Aproximativ 17-49% dintre pacienți au antecedente familiale de epilepsie.
- Crizele apar de obicei la scurt timp după trezire.
- Convulsii mioclonice apar ca singurul tip de convulsii la aproximativ 17% dintre pacienții cu JME; restul au GTCS (80%) sau convulsii de absență sau ambele.
- Pacientul prezintă smucituri mioclonice bilaterale, unice sau repetitive, aritmice, neregulate și predominant în brațe. Smuciunile pot determina căderea bruscă a unor pacienți. Nu se observă nicio tulburare de conștiință.
- Inteligența rămâne normală.
- Pacienții necesită, de obicei, tratament pe tot parcursul vieții cu anticonvulsivante. Acidul valproic sau lamotrigina sunt utile.

Convulsii focale (crize parțiale)

- Criza parțială sau focală este un termen folosit pentru a descrie activitatea electrică anormală numai într-o parte localizată a creierului.
- Ele pot fi simple (simptomele elementare apar fără modificarea conștiinței) sau complexe (simptomele de la debut sunt complexe și sunt asociate cu o conștientizare alterată a mediului înconjurător; aceasta nu înseamnă că pacientul își va pierde cunoștința). Aceste atacuri se pot termina ca convulsii focale sau se pot dezvolta în crize tonico-clonice generalizate secundare.

Convulsii focale simple (parțiale) sau convulsii focale fără afectarea conștiinței sau a conștientizării

- Simptomele la debut pot fi motorii (smușcări ale mușchilor într-o zonă, întoarcerea capului), senzoriale (parestizie), vizuale (scipiri de lumină), auditive (sunet), gustative, olfactive sau autonome. Alte simptome depind de răspândirea activității convulsive.

Convulsii jacksoniene

- Martie simptomelor apar atunci cand, daca este motor, smucitura clonica incepe intr-un punct, sa zicem fata, si se extinde catre membrul superior, apoi catre membrul inferior si apoi pe partea opusa pentru a deveni o potrivire generalizata. Aceasta denotă calea de răspândire a activității epileptice și se numește răspândire jacksoniană.

Convulsii parțiale complexe sau convulsii focale cu afectare a conștiinței sau a conștientizării

- Simptome complexe la debut și sunt asociate cu conștientizarea alterată a mediului înconjurător. Pacienții par treji, dar nu interacționează în mod semnificativ cu oamenii din jurul lor și nu răspund în mod normal la instrucțiuni sau întrebări. În schimb, pacienții par să privească în spațiu și fie rămân nemișcați, fie demonstrează mișcări repetitive anormale. Diverse caracteristici includ următoarele:
 - Psihomotorie (comportament automat, repetitiv și neintenționat, cum ar fi plesnitul buzelor, mestecatul, mersul – automatism).
 - Psihosenzoriale (halucinații senzoriale complexe).
 - Cognitiv (percepție alterată a realității, cum ar fi depersonalizarea, derealizarea, de exemplu, fenomene deja vu - experiența de a simți că cineva a fost martor sau a experimentat o situație nouă anterior).
 - Afectiv (schimbare de dispoziție, euforie, tristețe, furie etc.).
 - Conștiință (necunoașterea mediului înconjurător).
- De obicei durează mai puțin de 3 minute.
- Crizele parțiale complexe pot evolua sau nu la convulsii secundare generalizate.

Convulsii generalizate secundare

- Atacul începe cu o aură (care denotă de fapt locul de declanșare a secreției convulsive) care poate simplă sau complexă și este urmată în curând de pierderea cunoștinței și crize tonico-clonice generalizate sau clonice generalizate. Timpul de la debutul aurei până la criza generalizată poate varia, dar este de obicei foarte scurt.
- Convulsiile cu debut focal pot avea deficit focal în perioada postictală sub formă de slăbiciune pe o parte, deficit senzitiv focal, hemianopie etc., care dispare în următoarele câteva minute până la 1-2 ore. Prezența deficitului focal postictal sugerează întotdeauna un debut focal al activității convulsive și, invariabil, anomalia structurală focală este recunoscută în investigațiile ulterioare. Paralizia motorie postictală se numește paralizia lui Todd.

Epilepsie reflexă

- Uneori, un atac de epilepsie poate fi precipitat de un stimul senzorial și poate ușor de reprodus. Exemplele comune sunt următoarele:
 - Epilepsie de televiziune (apare în timp ce vă uitați la televizor în apropiere).
 - Muzicogene (anumite tonuri muzicale provoacă atacul).
 - Mâncând.
 - Apă fierbinte (turnând apă fierbinte numai peste vârf).

Diagnosticul de epilepsie

- Ar trebui făcută o încercare de a afla:
 - Dacă un atac este într-adevăr o criză epileptică sau o altă tulburare scurtă de conștiință sau tulburare a SNC, de exemplu, sincopă, migrenă, atac ischemic tranzitoriu, crize psihogenice non-epileptice etc.
 Diferențierea crizei de sincopă este prezentată mai jos.

Caracteristică	Convulsii Sincopă	
• Împrejurări	Nici unul	Stand prelungit în picioare, alcool, caldura, durere, tuse, micctiune
• Aura/prodrom	Variabilă	Încețoșarea vizuală, tinitus, greață, amețeli, paloare, transpirație
• Durată	1-5 minute	10-30 de secunde
• Tonus muscular	De obicei hipertonic	Hipotonică
• Caracteristicile motorului	Tonidclonic, focalizat care progresează spre mișcări	prezente smucituri mioclonice/clonice
• Mușcătura de limbă	Frecvent	Rar
• Incontinență urinară/fecală	Comun	Mai puțin frecvente
• Cardiovascular	tahicardie	Bradicardie și hipotensiune arterială
• Confuzie postictală	Durează > 1 minut	Durează câteva secunde
• Cefalee postictală	Frecvent, poate sever	Mai puțin frecvente, de scurtă durată

- Criza psihogenă non-epileptică - o schimbare paroxistică bruscă observabilă a comportamentului sau a conștiinței, care seamănă cu o criză epileptică, dar care nu este însoțită de modificări electrofiziologice care însoțesc o criză epileptică sau dovezi clinice de epilepsie, pentru care nu se găsesc alte dovezi pentru alte cauze somatice ale convulsiilor, dacă există o suspiciune pozitivă sau suspiciune psihogenică . care ar fi putut cauza criza.

- Tip de potrivire - generalizat primar, generalizat focal sau secundar (prezența aurei, schimbarea conștiinței și detaliile potririi de către un observator de încredere).
- Cauza epilepsiei (primară sau simptomatică) în funcție de tipul de convulsii, vârsta de debut, antecedentele familiale, prezența sau absența deficitului neurologic, anomalii sistemice și prin investigații de laborator, după cum și când este necesar.

Rolul CEE

- Ajută la diferențierea atacurilor primare generalizate de epilepsiile focale.
- Confirmă diagnosticul clinic (prin evidențierea vârfulor și undelor ascuțite), dar înregistrarea normală poate apărea în aproximativ 60% cazuri cu o convulsie și 40% cazuri cu epilepsie stabilită. Dacă primul EEG este normal, ar trebui repetat cu pacientul lipsit de somn, deși testul poate fi totuși normal.
- EEG video: monitorizarea EEG-video prelungită oferă informații despre convulsiile electrografice și activitatea convulsivă (evenimente reale înregistrate pe video). Ajută la stabilirea unui diagnostic definitiv de epilepsie.
- EEG ambulatoriu este analog cu monitorul Holter pentru aritmii cardiace. Cu toate acestea, spre deosebire de EEG video, nu permite corelarea între crizele electrografice cu evenimentele reale.
- Un EEG portabil poate fi efectuat la pacienții cu status epileptic convulsiv care nu își recapătă cunoștința așa cum era de așteptat, astfel încât să excludă un status epileptic non-convulsiv în curs.

Determinarea cauzei epilepsiei

- Orice persoană care are o criză cu debut focal sau o criză care începe pentru prima dată după vârsta de 25 de ani (debut tardiv) trebuie investigată pentru epilepsie simptomatică.
- Cauzele convulsiilor variază în funcție de vârstă.

Infancy

- Anoxia (or post-anoxic)
- Hypocalcaemia
- Hypoglycaemia
- Hyponatraemia
- Fever (febrile seizures)
- Meningitis, birth trauma

Early childhood

- Genetically determined metabolic disorders of brain
- CNS infections
- Idiopathic

Late childhood and adolescence

- Idiopathic (genetically determined)
- Sequelae of previous injury
- Infections
- Proceduri:
 - Examinarea LCR (dacă se suspectează o infecție).
 - Parametri metabolici precum zahărul din sânge, sodiu, calciu, uree, creatinina, echilibrul acido-bazic și magneziu.
- Neuroimagini:
 - Necesari în aproape toate cazurile de epilepsie, cu excepția cazului în care o cauză este evidentă.
 - RMN-ul este superior scanării CT pentru detectarea leziunilor cerebrale asociate cu epilepsia.
 - Când se suspectează o patologie acută intracraniană, se recomandă o scanare CT de urgență. Indicațiile comune pentru scanarea CT de urgență sunt enumerate în casetă.

Adult life

- Tumours
- Current or previous brain injury (traumatic or post-operative)
- CNS infections, including HIV
- Metabolic
- Drugs and toxins (cocaine, amphetamines, theophylline, alcohol, organophosphates); alcohol or benzodiazepine withdrawal
- Idiopathic

Late life

- Metabolic
- Tumours
- Current or previous brain injury (traumatic or post-surgical)
- Ischaemia to the brain
- Drugs and toxins

-
- Vârsta peste 40 de ani
 - Convulsii cu debut parțial
 - Alterare persistentă a stării mentale sau dureri de cap postect
 - Prezența febrei
 - Istoricul traumei recente
 - Istoric de cancer
 - Istoricul anticoagulării
 - Imunodeficiență
 - Deficiențe focale la examinare
-

- Utilizarea metodelor RMN mai noi (de exemplu FLAIR – recuperarea inversiilor atenuate de fluid) a crescut sensibilitatea pentru detectarea anomaliilor zonei corticale.
- Procedurile de imagistică funcțională precum PET și tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) sunt utile în evaluarea pacienților care sunt refractari la tratamentul medical.

Tratament

- O primă criză provocată de o tulburare acută a creierului este puțin probabil să se repete (3-10%), în timp ce o primă criză neprovocată are un risc de recidivă de 30-50% în următorii 2 ani.
- O primă criză impune consiliere individuală cu privire la riscul de reapariție, avantajele și dezavantajele tratamentului medicamentos și impactul asupra stilului de viață.

General

- Depășește stigmatizarea printr-o explicație adecvată.
- Copiii să nu circule pe drumurile publice.
- Fără înot.
- Adopta o ocupație în care nici pacientul, nici societatea nu sunt puse în pericol.
- Evitați expunerea la utilaje în mișcare și lucrul la înălțime.
- Conducerea doar conform reglementărilor (fără atacuri timp de 2 ani).
- Somn adecvat.
- Evitați hiperpirexia, luminile pâlpâitoare și tulburările emoționale.

În timpul unei potriviri

- Protejați-vă de răniri prin îndepărtarea pacientului de foc, obiecte ascuțite și dure.
- Călușă căptușită introdusă în dinți.

Medicamente antiepileptice pentru uz cronic

- În general, pentru epilepsiile parțiale, se recomandă inițial carbamazepina (alternative la oxcarbazepină și lamotrigină), în timp ce pentru epilepsiile generalizate, alegerea de primă linie este de obicei valproatul (alternative lamotrigină, topiramat sau levetiracetam).
- Fenitoina nu mai este utilizată pe scară largă din cauza preocupărilor de toxicitate pe termen lung, dar își păstrează un loc în ceea ce privește ușurința utilizării o dată pe zi și costul scăzut.
- Noile agenți antiepileptici includ lamotrigină, gabapentin, topiramat, tiagabină, levetiracetam, oxcarbazepină, vigabatrină și pregabalin. Acestea sunt eficiente pentru epilepsiile parțiale și unele (în special lamotrigina, topiramatul și poate levetiracetamul) sunt, de asemenea, eficiente în epilepsiile generalizate. Cu toate acestea, la pacienții cu debut, niciunul nu s-a dovedit a fi superior medicamentelor „mai vechi” în ceea ce privește eficacitatea. În linii mari, agenții mai noi au avantajele unui risc mai mic de efecte secundare, mai puține interacțiuni medicamentoase și mai puțină inducție enzimatică. Datorită costului lor mai mare, aceștia sunt recomandați ca agenți de linia a doua.
- Instrucțiuni generale:
 - Este mai bine să utilizați un singur medicament decât o combinație.
 - Dacă nu se obține control cu dozele maxime de primul medicament, se inițiază un al doilea medicament de primă linie și primul medicament este redus. Dacă se obține un control parțial, trebuie adăugat un al doilea medicament.

- Dacă un singur medicament nu controlează, cel puțin trei medicamente individuale trebuie încercate înainte de asociere.
- Fenitoina poate fi combinată cu fenobarbital sau carbamazepină.
- Primidona și fenobarbital nu trebuie administrate împreună, deoarece primidona este parțial convertită în fenobarbital .
- Monitorizarea terapeutică a medicamentelor este utilă doar în câteva situații, inclusiv convulsii epileptice sau refractare, pentru a evalua complianța, pentru diagnosticul de toxicitate clinică sau cu utilizarea fenitoină, care are farmacocinetică dependentă de doză.
- Osteomalacia și osteoporoza pot apărea în cazul utilizării cronice de fenobarbital, primidone, fenitoină și carbamazepină.
- Deficitul de acid folic poate apărea din cauza fenitoină, carbamazepinei, fenobarbitalului, primidonei, oxcarbazepinei și lamotriginei.
- Fenobarbitalul, primidona, fenitoina și carbamazepina induc metabolizarea medicamentelor liposolubile, cum ar fi pilulele contraceptive orale combinate, agenții citotoxici, antiretroviralele, statinele, warfarina și antiaritmicele.
- Primidona și fenobarbitalul pot provoca următoarele:
 - Somnolență
 - ataxie
 - Scăderea libidoului
 - Depresie
 - Eruții cutanate
 - Rahitism
 - Osteomalacie
 - Deficitul de folat care duce la anemie megaloblastică
 - Tulburări de fibroză, cum ar fi distrofia simpatică reflexă, sindromul umăr-mână, umăr înfrânt și contractura Dupuytren
 - Efect teratogen
- Fenitoina poate provoca următoarele:
 - Somnolență și ataxie
 - Rahitism
 - Osteomalacie
 - Deficitul de folat care duce la anemie megaloblastică
 - Efect teratogen
 - Hiperplazie gingivală
 - Îngroșarea trăsăturilor, hirsutism
 - Limfadenopatie
 - Sindromul care mimează lupusul eritematos sistemic
- Valproatul poate produce creștere în greutate, tremor, căderea părului și trombocitopenie.
- Carbamazepina poate produce următoarele reacții adverse:
 - ataxie
 - Amețeală
 - Diplopie
 - Vertij
 - Hiponatremie
 - Suprimarea măduvei osoase
 - hepatotoxicitate
 - iritație GI
 - sindromul Stevens-Johnson
- Efectul teratogen este maxim cu fenitoina (sindromul hidantoin fetal - retard mental, anomalii cranio-faciale incluzând microcefalie, întârziere de creștere, hipoplazie a falangei distale a degetelor de la mâini și de la picioare, hipoplazie unghiilor, anomalii ale buzei/palatinei și ale coastei) și valproat (sindromul de dezvoltare a sistemului nervos central fetal , sindromul spinării bifuncționale). Întârziere, întârziere a creșterii intrauterine și anomalii cardiace). Carbamazepina este cel mai sigur medicament la femelele în perioada reproductivă, deși produce și teratogenicitate .
- Terapia antiepileptică poate fi retrasă treptat dacă pacientul este complet liber de convulsii timp de 3-5 ani, în funcție de tipul de convulsii, vârsta pacientului și controlul anterior al convulsiilor.

Tratamentul diferitelor tipuri de epilepsie

Tipul de epilepsie	Medicamente de primă linie	Medicamente alternative
<ul style="list-style-type: none"> • Primar generalizat epilepsie tonico-clonică 	Acid valproic (400-3000 mg/zi în două până la trei prize divizate) Fenitoină (200-400 mg/zi în doză unică) Carbamazepină (600-1800 mg/zi în două-trei prize)	Fenobarbital (60-180 mg/zi ca doză unică) Lamotrigină (150-500 mg/zi în două prize) Topiramat (400 mg/zi în două prize) Felbamat (2400-3600 mg/zi în trei până la patru doze divizate)
<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie parțială 	Carbamazepină Fenitoină Oxcarbazepină (0,6-2,4 g/zi în 2-4 doze divizate) Lamotrigină Levetiracetam (la vârstnici)	Fenobarbital Gabapentină (ca adjuvant; 900-2400 mg/zi în trei prize divizate) Topiramat (ca adjuvant; 400 mg/zi în două prize)
<ul style="list-style-type: none"> • Absența epilepsiei 	Etosuximidă (750-1250 mg/zi în doză unică) Acidul valproic	Lamotrigină Clonazepam (1-12 mg/zi în una până la trei prize divizate)
<ul style="list-style-type: none"> • Absență atipică, epilepsie mioclonică și atonă 	Acidul valproic	Lamotrigină Clonazepam Topiramat (ca adjuvant)

Agenți antiepileptici mai noi

Medicament	Efecte secundare	Doza
<ul style="list-style-type: none"> • Felbamat 	Risc substanțial pentru anemie aplastică sau insuficiență hepatică, somnolență, dureri de cap, greață, constipație	1,2-3,6 g/zi (în 3-4 prize divizate)
<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin • Lamotrigină 	Amețeli, ataxie, somnolență, iritație gastro- Dureri de cap, amețeli, ataxie, erupții cutanate, iritație gastro-intestinală, hepatotoxicitate, sindrom Stevens-Johnson	0,9-2,4 g/zi (în 3 prize divizate) Monoterapia 300-500 mg/zi Cu acid valproic: 100-150 mg/zi
<ul style="list-style-type: none"> • Levetiracetam 	Somnolență, necoordonare, iritabilitate, schimbări de dispoziție, psihoză	1-3 g/zi (în 2 prize)
<ul style="list-style-type: none"> • Oxcarbazepină 	Ataxie, amețeli, diplopie, vedere încețoșată, vertij, erupție cutanată, deprimare a măduvei osoase, iritație gastrointestinală,	0,6-2,4 g/zi (în 2-4 prize divizate)
<ul style="list-style-type: none"> • pregabalina 	Somnolență, amețeli, edem, concentrare redusă, vedere încețoșată, creștere în greutate,	150-600 mg/zi (în 2 prize divizate)
<ul style="list-style-type: none"> • Tiagabine 	Somnolență, parestezie, psihoză, tremor	Fără medicamente inductoare de enzime 15-30 mg/zi (în 2-4 prize divizate)
<ul style="list-style-type: none"> • Topiramat 	Somnolență, probleme de vorbire, parestezie, scădere în greutate, calcul renal, acidoză metabolică, glaucom cu unghi închis	Cu medicamente inductoare de enzime 30-45 mg/zi 200-400 mg/zi (în 2 prize divizate)
<ul style="list-style-type: none"> • Vigabatrin 	Dureri de cap, somnolență, erupții cutanate, constipație, depresie, creștere în greutate	Maxim 800 mg/zi 2-3 g/zi (maxim 3 g/zi)

Chirurgie

- Tratatamentul chirurgical este o opțiune pentru epilepsie atunci când o anomalie subiacentă a creierului, cum ar fi cazul în care o tumoră benignă poate fi identificată și îndepărtată.
- În alte cazuri, intervenția chirurgicală este de obicei oferită numai atunci când epilepsia nu a fost controlată prin încercări adecvate cu mai multe medicamente.
- Cea mai comună formă de tratament chirurgical rezectiv pentru epilepsie este îndepărtarea părții din față a lobului temporal drept sau stâng.
- Chirurgia paliativă pentru epilepsie are scopul de a reduce frecvența sau severitatea convulsiilor. Exemple sunt calosotomia sau comisurotomia pentru a preveni generalizarea convulsiilor.
- Hemisferectomia este o operație drastică în care se îndepărtează cea mai mare parte sau toată jumătate din cortexul cerebral. Este rezervat persoanelor care suferă de cele mai catastrofale epilepsii.

Diverse

- Stimularea directă a creierului s-a dovedit a fi eficientă în unele cazuri.
- Dieta cetogenă – o dietă strict controlată, bogată în grăsimi și săracă în proteine/carbohidrați, administrată cu/fără un aport limitat de lichide pentru a menține cetoza pe termen lung – în cazurile refractare în care intervenția chirurgicală nu poate fi efectuată. Efectele adverse includ tulburări gastrointestinale, acidoză, susceptibilitate crescută la infecții, somnolență, scădere în greutate și deficiențe nutriționale.

Î. Ce este statusul epilepticus? Cum veți gestiona un caz de status epilepticus?

- Status epilepticus denotă activitate epileptică susținută și este diagnosticat clinic cu una dintre următoarele două:
- Două crize apar fără recuperarea conștienței între ele.
- O singură criză durează mai mult de 30 de minute, cu sau fără pierderea conștienței.
- Cu toate acestea, majoritatea medicilor definesc statusul epilepticus fie ca fiind convulsii care durează mai mult de 5 minute (deoarece pacienții cu convulsii care durează mai mult de 5 minute nu se ameliorează spontan), fie când apar două crize între care există o recuperare incompletă a conștienței.
- Starea este fatală sau duce la morbiditate severă dacă nu este tratată rapid.

Clasificare

- Statusul epilepticus poate fi clasificat în: parțial și generalizat.
- Statusul epileptic generalizat este mai departe împărțit în: status epilepticus convulsiv (tonic-clonic fiind cel mai frecvent) și status epilepticus non-convulsiv (caracterizat prin încetineală în comportament și mentalitate, confuzie și uneori stupoare, și însoțit de descărcări epileptice generalizate). Acesta din urmă include absența sau petit ma! starea.
- Starea epileptică parțială include starea motorie parțială (asociată cu marșul caracteristic al simptomelor motorii), starea senzorială parțială, starea parțială complexă și epilepsia parțială continuă (crizele motorii focale fără marș).

Cauze

- Sevrăj antiepileptic brusc
- Tulburări metabolice - hipoglicemie și hiponatremie
- Sevrăjul de alcool sau benzodiazepine
- Infecții - encefalită și meningită
- Ocazional, tumoră cerebrală sau traumă

Tratament

- Prioritatea ar trebui să fie controlul convulsiilor cât mai repede posibil, împreună cu identificarea unei cauze subiacente și corectarea acesteia.

Pasul A (primele 20 de minute)

- Menține căile respiratorii.
- Asigurați o linie IV adecvată și extrageți sânge pentru parametrii metabolici. Verificați zahărul din sânge pe pat.
- Obțineți un scurt istoric de la rude despre orice convulsii anterioare, diabet, hipertensiune arterială, expunere la medicamente sau cu retragere și leziuni la cap.
- Efectuați o examinare rapidă pentru a determina prezența semnelor focale, a unei boli medicale evidente, a tensiunii intracraniene crescute și a leziunilor asociate.
- Concomitent, se administrează diazepam (10-20 mg IV timp de 1-2 minute, poate repetat la fiecare 10 minute) sau lorazepam (2-4 mg IV timp de 2 minute) urmat de doza de încărcare de fenitoină (18-20 mg/kg) într-un ritm de cel mult 50 mg/minut la adulți și la copii la 25 mg/minut. În caz contrar, pot apărea hipotensiune arterială sau bradiaritmie. Total

doza nu trebuie să depășească 1000 mg. Un agent alternativ este fosfenitoina, care este un promedicament al fenitoină și poate fi administrat cu o rată de trei ori mai mare decât fenitoina. Acest lucru ar trebui să controleze crizele în 20 de minute; dacă **nu**,

Pasul B (20-60 de minute)

- Fenobarbital (20 mg/kg IV cu o rată de 50 mg/minut) sau perfuzie de diazepam (2-4 mg/oră la adulți). Ambele pot necesita ventilație asistată.
- Deoarece utilizarea fenobarbitalului este asociată cu reacții adverse grave, alternativele includ acidul valproic și levetiracetamul.
- Acidul valproic se administrează în doză de 30 mg/kg timp de 2-5 minute, urmată de perfuzie la 1-5 mg/kg/oră. Alți 10 mg/kg pot fi administrați la 10 minute după doza inițială. Reacțiile adverse includ hipotensiune arterială, amețeli, trombocitopenie și, rar, encefalopatie cu acid valproic.
- Levetiracetamul se administrează în doză de 2-3 g timp de 15 minute.
- *Dacă nu este controlat, mergeți la pasul C.*

Pasul C

- Se încearcă anestezia generală sau perfuzia tiopentală. Alte medicamente includ midazolam și propofol.
 - Midazolam — încărcare de 0,1-0,2 mg/kg urmată de 0,1-2,0 mg/kg/oră.
 - Propofol—încărcare 1-2 mg/kg urmată de 1-10 mg/kg/oră.
 - Tiopental - 5-7 mg/kg IV urmat de 50 mg bolusuri la fiecare 2-3 minute până la controlul convulsiilor și apoi 3-5 mg/kg/oră.
- Simultan, se îngrijeste TA, acidoza, ventilația și echilibrul electrolitic. Cauza de bază ar trebui remediată în mod corespunzător.
- Scopul ar trebui să fie controlul convulsiilor în termen de 1 oră de la internare. În caz contrar, șansele de morbiditate sau mortalitate reziduală cresc abrupt pe măsură ce durata statutului se prelungește.

Managementul statusului epileptic convulsiv

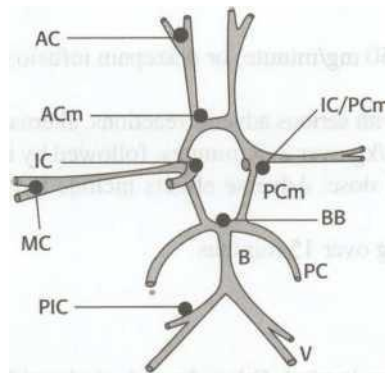
Procesul verbal de sosire Acțiune

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 0-5 • 5-10 • 5-20 • 20-60 • >60 | <ul style="list-style-type: none"> • Menține căile respiratorii, respirația și circulația <ul style="list-style-type: none"> • Administrați oxigen • Introduceți o linie IV • Obține probe de sânge pentru glucoză, uree, electroliți, bilirubină, hemogramă, analiză acido-bazică, screening toxicologic • Administrați glucoză (și tiamină) dacă este hipoglicemic • Obțineți o scurtă istorie și efectuați o scurtă examinare • Se administrează diazepam sau lorazepam • Se administrează fenitoină sau fosfenitoină <ul style="list-style-type: none"> • Repetați diazepamul dacă convulsiile persistă • Evaluați pentru intubare • Se administrează fenobarbital <ul style="list-style-type: none"> • Adesea este nevoie de sprijin pentru respirație • Efectuați o examinare detaliată • Intubați și ventilați (dacă nu ați făcut-o înainte) <ul style="list-style-type: none"> • Se administrează anestezice generale (midazolam, propofol, tiopental) cu monitorizare EEG • Se interna la terapie intensivă |
|--|--|

Î. Dă o descriere foarte scurtă despre fosfenitoină.

- Este un promedicament al fenitoină care se transformă în fenitoină după administrarea intravenoasă. O doză de 1,5 mg de fosfenitoină este echivalentă cu 1 mg de fenitoină.
- Folosit în starea epileptică.
- Doza este de 15-20 mg PE/kg la 100-150 mg/minut (unde PE este echivalentul fenitoină).
- Riscul de hipotensiune arterială este mai mic în comparație cu fenitoina.

Î. Descrieți cercul lui Willis. Care sunt locurile comune de formare a anevrismului?



Arterele care contribuie la cercul lui Willis, ramurile lor majore și cele mai comune locuri de anevrism

AC = Artera cerebrală anterioară. ACm = Artera comunicantă anterioară. B = Artera bazilară. BB = Bifurcație bazilară. IC = Artera carotidă internă. IC/PCm = carotidă internă/artera comunicantă posterioară. MC = Artera cerebrală medie. PC = Artera cerebrală posterioară. PCm = Artera comunicantă posterioară. PIC = Artera cerebeloasă posterioară inferioară. V = Artera vertebrală.

- Cercul lui Willis este alimentat de două artere carotide interne și artera bazilară formată prin unirea a două artere vertebrale.
- Această cale anastomotică este crucială pentru păstrarea funcției creierului în cazul unei întreruperi majore a fluxului într-unul dintre vasele de hrănire majore. Ca urmare, cele mai multe dintre sindroamele de accident vascular cerebral apar din ocluzie distală de cercul lui Willis sau în zonele care primesc alimentare cu sânge de la arterele care provin anterior conexiunii cu cercul.
- Permeabilitatea arterelor comunicante este variabilă și se bazează pe modificări de dezvoltare și degenerative la un anumit individ.

Î. Oferiți o descriere a diferitelor tipuri de accidente cerebrovasculare și fiziopatologia acestora.

- Accidentul cerebral sau accidentul vascular cerebral este definit ca tulburare neurologică cu debut brusc de etiologie vasculară.
- Accident vascular cerebral poate de natură hemoragică sau ischemică.
- Accidentul vascular cerebral ischeernic poate fi datorat emboliei sau trombozei.

Tipuri de accidente vasculare cerebrale hemoragice

- Hemoragie intracerebrală primară
- Hemoragia subarahnoidiană
- Hemoragie intraventriculară primară

Tipuri de accidente vasculare cerebrale ischemice

- Atacuri ischemice tranzitorii (**AIT**)
- AVC finalizat
- Infarctele lacunare
- Infarctele bazinelor hidrografice, cunoscute și sub denumirea de infarcte ale zonei de frontieră, se dezvoltă din hipoperfuzie relativă în cele mai distale teritorii arteriale și pot produce simptome bilaterale. Frecvent, acestea apar perioperator sau în situații de hipotensiune arterială prelungită.
- În plus față de acestea, infarctele mici multifocale sau ischemia pot avea ca rezultat tulburări neurologice lent progresive, care provoacă demență multi-infarct și encefalopatie arteriosclerotică subcorticală (boala Binswanger).

Fiziopatologia

- Cele două dezvoltări principale care stau la baza progreselor terapeutice în accidentul vascular cerebral sunt delimitarea penumbrei ischemice în accidentul vascular cerebral ischemic și observarea creșterii hematomului în hemoragia intracerebrală.

Accident vascular cerebral ischemic

- Severitatea unui accident vascular cerebral ischemic acut depinde de gradul de afectare a fluxului sanguin cerebral (CBF) și de timpul până la reperfuzie. Pe măsură ce procesul ischemic evoluează, cel mai frecvent din cauza ocluziei arteriale tromboembolice, are loc

o scădere progresivă a CBF . Când scade de la nivelurile normale de aproximativ 50 până la <10 ml/100 g țesut cerebral/ minut, moartea celulelor neuronale are loc rapid.

- Cu toate acestea, între miezul ischemic și creierul normal perfuzat la periferie se află penumbra ischemică, o zonă de CBF moderat redusă, dependentă de ocluzia arterială proximală și de alimentarea colaterală.
- În cadrul penumbrei ischemice, neuronii sunt hipoxici, funcțional inactivi, dar încă viabili. În penumbra, țesutul creierului va suferi necroză de la ore la zile din cauza eșecului de perfuzie și a unei cascade secundare de evenimente biochimice dăunătoare. Aceste procese neurotoxice includ eliberarea de glutamat, activarea N-metil-D-aspartatului (NMDA) și a altor receptori celulari, afluxul de sodiu și calciu în celule, eliberarea speciilor de radicali liberi și în cele din urmă distrugerea celulară.
- O fereastră terapeutică limitată de oportunitate stă la baza conceptului că „timpul este creier”.

Hemoragie intracerebrala

- ICH este, de asemenea, un proces dinamic și creșterea substanțială a hematomului (creștere mai mare de o treime în volum) poate avea loc în primele 3 ore, cea mai mare parte a creșterii în prima oră. Această expansiune se datorează probabil sângerării continue sau resângerării. Expansiunea hematomului este o cauză importantă a deteriorării neurologice precoce, a cărei severitate depinde de dimensiunea inițială a hematomului și de rata de expansiune ulterioară. Această observație stă la baza administrării terapiei hemostatice în ICH care ar putea reduce volumul hematomului și ar putea duce la rezultate îmbunătățite.
- O altă cauză a deteriorării este dezvoltarea edemului cerebral perihematom care poate evolua în mai multe zile. Este cauza principală a deteriorării neurologice după prima zi de sângerare. Leziunile tisulare perihemoragice sunt legate în primul rând de răspunsul inflamator și citotoxic și nu de ischemia produsă de edem.

Î. Care sunt factorii de risc pentru accident vascular cerebral?

Factori de risc la pacienții de toate grupele de vârstă	Factori de risc suplimentari care sunt mai frecvenți la pacienții tineri
<p>Risc ridicat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune arterială (inclusiv sistolică izolată) • Diabet zaharat • Fibrilație atrială cu sau fără boală cardiacă valvulară • Fumat • Consumul de cocaină sau amfetamine • Vasculită (poliarterita nodosa, arterita Wegener, Takayasu, vasculita primara a SNC, vasculita legată de meningita) • Cardiomiopatie dilatată • Endocardita 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiențe de proteine C și S • Deficit de antitrombina III • Sindromul antifosfolipidic • Factorul V Leiden • Anemia cu celule falciforme • Hiperhomocisteinemie • Purpură trombocică trombocitopenică • Disecția arterială • Infecții (de exemplu, sifilis, HIV)
<p>Risc scăzut</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migrenă • Utilizarea de contraceptive orale sau alcool • Foramen oval patent • Infarct miocardic recent • Valva protetică 	

Q. Definiți atacurile ischemice tranzitorii (TIA). Discutați mecanismul, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul acestuia.

Definiție

- Deficit neurologic focal cu debut brusc de etiologie vasculară presupusă care nu durează mai mult de 24 de ore. Multe episoade durează de la câteva secunde la minute și rareori până la 24 de ore. Definirea AIT cu o durată maximă de 24 de ore are potențialul de a întârzia inițierea terapiei eficiente pentru AVC.
- O definiție mai recentă a AIT este un episod scurt de disfuncție neurologică cauzată de ischemie focală a creierului sau a retinei fără dovezi neuroimagistice de infarct acut. Prin urmare, fără imagistica diagnostică nu este posibil

să se facă o distincție între AIT și accident vascular cerebral. Această definiție subliniază urgența recunoașterii TIA ca un avertisment important privind accidentul vascular cerebral iminent și facilitând evaluarea și tratamentul rapid al AIT pentru a preveni ischemia cerebrală permanentă. Nu există o modalitate fiabilă de a determina dacă debutul brusc al deficitelor neurologice reprezintă ischemie reversibilă fără leziuni cerebrale ulterioare sau dacă ischemia va duce la leziuni permanente ale creierului (de exemplu, accident vascular cerebral).

Mecanism

- În caseta de mai jos sunt prezentate diverse cauze ale AIT

Mecanism	Exemple comune
Ateroscleroza arterei mari	
Embolia cardio-aortică Ocluzia arterei mici	Stenoza carotidiană, boală vertebrobazilară, ateroscleroză aortică Fibrilație atrială, boală valvulară, tromb ventriculului stâng Boală intracraniană a vaselor mici din hipertensiune arterială de lungă durată, ateroscleroză intracraniană
Alții	Disecție arterială, stări de hipercoagulare

- De obicei, AIT apar din cauza dislocării unui tromb trombocitar dintr-o placă aterosclerotică pentru a provoca obstrucție de scurtă durată la o ramură distală. Embolusul se descompune, ducând la restabilirea perfuziei cu eliminarea deficitului neurologic.

Simptome și semne

- Majoritatea TIA se rezolvă în mai puțin de 30 de minute. Dacă simptomele ischemiei cerebrale nu se rezolvă cu 1 oră se ameliorează rapid în 3 ore, rezoluția completă este rară,
- AIT implică o placă activă în artera principală de alimentare și este un semn de avertizare al unui accident vascular cerebral major. Riscul de recidivă și accident vascular cerebral este de aproximativ 10% în primele 7 zile ale unui AIT, majoritatea aparând în decurs de 48 de ore. Mai mult de 30% dintre pacienții cu AIT recurent vor suferi de un accident vascular cerebral complet dacă nu sunt tratați.
- Cinci factori de risc sunt asociați în mod independent cu un risc mai mare de accident vascular cerebral la 3 luni: vârsta > 60 de ani, durata simptomelor > 10 minute, slăbiciune, tulburări de vorbire și diabet zaharat.

Teritoriul carotidian

- orbire monooculară ipsilaterală (amauroză fugax), hemipareză contralaterală, hemianestezie, disartrie și mai rar hemianopie, monopareză, slăbiciune facială izolată sau simptome senzoriale numai la nivelul feței sau membrilor.
- S-ar putea să se audă pulsația carotidă comună sau temporală superficială redusă și bătaie peste artera carotidă din gât sau peste orbită.
- Ocazional, la fundoscopie pot fi observate cristale de colesterol în vasele retiniene.

Teritoriul Basilar Vertebr

- Pot apărea ataxie, disartrie, hemianopie, diplopie, cădere bruscă (atacuri de cădere), slăbiciune pe ambele părți sau pe o parte, parestzie pe ambele părți, dificultate la înghițire, vertij și tinitus. Mai mult de un simptom poate apărea simultan și vertijul este un simptom comun, dar vertijul izolat, fără alte semne sau simptome, este rar.

Investigații

Routine tests for TIA

- Full blood count, ESR
- Serological tests for syphilis
- Blood glucose, urea, proteins
- Chest X-ray, ECG

In younger patients

- Antinuclear factors
- Cholesterol
- Coagulation studies (anticardiolipin antibodies, protein C and S, antithrombin III)

Additional tests *In vertebro basilar TIAs*

- Lying and standing BP
- 24 hours ECG monitoring
- X-ray of cervical spine
- MRI angiography

In carotid T/As

- CT scan or diffusion weighted MRI of head
- Carotid Doppler study
- Arteriography, CT or MR angiography

Diagnostic

- AIT-urile vor trebui diferențiate de convulsii focale, hipoglicemie și migrenă.
- TIA are de obicei un debut rapid, iar intensitatea maximă este de obicei atinsă în câteva minute.
- Vârsta mai tânără, antecedentele de migrenă (cu sau fără aura) și durerile de cap asociate, greața sau fotofobia sunt mai sugestive pentru migrenă decât AIT. În general, aura migrenei tinde să aibă o calitate de marș, de exemplu, simptomele precum furnicăturile pot progresa de la degete la antebraț la față. De asemenea, este mai probabil ca aura migrenei să aibă un debut și o rezoluție mai graduală, cu o durată mai lungă a simptomelor decât într-un AIT tipic.
- Evaluarea într-un caz de AIT ar trebui să includă evaluarea factorilor de risc pentru accident vascular cerebral. Acestea sunt următoarele:
 - Hipertensiune arterială
 - Diabet
 - Hiperlipidemie
 - Boala arterială care afectează inima și membrele
 - Boli cardiace (valvulare și ischemice)
 - Fumat

Evaluarea riscului pentru apariția accidentului vascular cerebral

- Calculați scorul ABCD2; risc ridicat de accident vascular cerebral precoce dacă ABCD2 obține puncte

-
- Vârsta > 60 de ani, **1** punct
 - TA >140/90 mmHg, **1** punct
 - Caracteristici clinice
 - Tulburări de vorbire, 1 punct
 - Slăbiciune unilaterală, 2 puncte
 - Durată
 - ;:::10 minute, 1 punct
 - ;:::1 oră, 2 puncte
 - Diabet, 1 punct
-

Tratament

- Poziționarea pacientului cu capul patului plat, astfel încât să crească fluxul de sânge către creier.
- Pacienții care au un scor de 4 sau mai mult la ABCD2 prezintă un risc ridicat de accident vascular cerebral recurent și ar trebui să li se administreze imediat aspirină și să fie trimiși la un centru superior în 24 de ore de la debutul simptomelor pentru evaluare și investigare.
- Dacă scorul ABCD2 este < 4, începeți aspirina și efectuați o evaluare de specialitate în termen de 7 zile. Persoanele cu TIA crescendo (două sau mai multe AIT într-o săptămână) ar trebui tratate ca având un risc ridicat de accident vascular cerebral, chiar dacă pot avea un scor ABCD2 de 3 sau mai mic.
- Agenți antiplachetari — Aspirina în doze cuprinse între 75 și 300 mg/zi reduce șansele de accident vascular cerebral cu 25% și de deces cu 30%. Dacă există intoleranță gastrică, doza poate fi redusă la 75 mg/zi sau trebuie administrat clopidogrel (75 mg). Combinația de aspirină și clopidogrel nu este mai benefică decât aspirina singură.
- Corectarea factorilor de risc - Aceasta include tratamentul hipertensiunii, diabetului și hiperlipidemiei, corectarea bolilor cardiace valvulare și renunțarea la fumat. Cu toate acestea, tensiunea arterială nu trebuie scăzută acut decât dacă este peste 220 mmHg sistolic sau 120 mmHg diastolică atunci când trebuie scăzută treptat.
- Anticoagulante - Rolul anticoagulantelor în AIT nu a fost evaluat în mod corespunzător, dar acești agenți sunt administrați dacă aspirina eșuează sau dacă există o sursă cardiacă certă de embolie (de exemplu, fibrilație atrială).
- Chirurgie - Odată diagnosticat un TIA din teritoriul carotidian, imagistica carotidiană trebuie efectuată imediat, iar dacă aceasta arată stenoză > 70%, pacientul trebuie trimis imediat pentru endarterectomie carotidiană. Stentarea arterei carotide este o altă opțiune în locul endarterectomiei carotide. Tratamentul medical este continuat. Vasele total ocluzate nu sunt supuse tratamentului chirurgical.

Î. Ce este accidentul vascular cerebral în evoluție?

La unii pacienți, deficitul neurologic focal se poate agrava treptat în câteva ore sau zile. Se datorează de obicei ocluziei treptate a vasului de sânge major de către un trombus. Această imagine poate apărea și într-o tumoră cu creștere rapidă sau un hematom subdural. Managementul include evaluarea clinică inițială adecvată, revizuirea periodică și scanarea CT

pentru a exclude o cauză alternativă, urmată de anticoagulante. Inițial, este utilizată heparina (1000 unități/oră) ca perfuzie și viteza este ajustată pentru a menține aPTT la 1Y2 ori valoarea de control. Simultan, sunt inițiate anticoagulante orale (warfarină sau dindevan) și doza este ajustată pentru a menține timpul de protrombină la 1Y2 ori valoarea de control (când heparina poate fi retrasă).

Q. Discutați pe scurt despre sindromul Wallenberg (sindromul medular lateral).

- Se datorează întotdeauna unui infarct care este localizat la nivelul medulului dorsolateral și apare din cauza ocluziei arterei cerebeloase inferioare posterioare, a ramurii acesteia sau a arterei vertebrale părinte. Simptomele constau în vertij cu debut brusc, vărsături, disfagie și ataxie. Uneori, sindromul este incomplet și pot fi observate diferite combinații parțiale.

Semne

Semne ipsilaterale	Semne contralaterale
<ul style="list-style-type: none"> Amorțeală facială (VII) Diplopie (VI) Nistagmus Ataxie (cerebeloasă) sindromul Homer Paralizie palatinală (leziuni ale nervilor al IX-lea și al X-lea) 	<ul style="list-style-type: none"> Analgezie peste trunchi și extremități (spinalamic) Hemipareză (ușoară, neobișnuită)

Î. Cum faceți diferența între accidentele vasculare cerebrale hemoragice, trombotice și embolice?

Caracteristică	Hemoragică	Trombotică	Embolică
<ul style="list-style-type: none"> Momentul debutului Progresie 	<ul style="list-style-type: none"> În timpul activității Peste minute și ore 	<ul style="list-style-type: none"> În somn La trezire sau peste ore 	<ul style="list-style-type: none"> Oricând În câteva secunde
<ul style="list-style-type: none"> TIA-uri vărsături Durere de cap Rezolvare timpurie (în câteva minute sau zile) Iritația meningeală Băiat carotidian (și puls absent) Boala cardiacă valvulară și fibrilația atrială scanare CT 	<ul style="list-style-type: none"> Absent Recurrent Proeminent Neobișnuit Poate prezent Nevăzut Nevăzut Hemoragie 	<ul style="list-style-type: none"> Prezent Absent sau ocazional Ușoară sau absentă Variabilă Absent Foarte susținător Neobișnuit Infarct palid (normal în stadiu incipient) 	<ul style="list-style-type: none"> Prezent Absent sau ocazional Ușoară sau absentă Posibil Absent Posibil Foarte susținător Infarct palid (normal în stadiu incipient), infarctagic în unele cazuri

- Într-un caz dat, este posibil să nu fie posibilă diferențierea cu certitudine absolută, deoarece niciuna dintre caracteristicile menționate mai sus nu este exclusivă și există o suprapunere marcată.

Q. Discutați caracteristicile clinice și managementul infarctului cerebral.

- Cauzat de embolie, tromboză sau din cauza hipotensiunii/hipoperfuziei severe a creierului.
- Tromboembolismul se caracterizează prin apariția bruscă sau rapidă a semnelor neurologice focale. Este posibil să fi avut loc AIT-uri precedente. Examenul neurologic arată semne atribuibile unei regiuni cerebrale furnizate de o singură arteră de circulație cerebrală sau posterioară.

Caracteristici clinice

- În faza prespitalicească, Cincinatti Prehospital Stroke Scale este o scală populară pentru a detecta accidentul vascular cerebral precoce. Poate fi amintit de acronimul „FAST” - Asimetrie facială, **Am** drift (în timp ce ținem brațele în fața corpului), Anomalii de vorbire (disartrie sau afazie) și Momentul debutului.
- Diverse caracteristici ale accidentului vascular cerebral ischemic sunt legate de artera blocată de embolie sau tromb (vezi caseta).

-
- Circulația anterioară stângă (furnizată de artera carotidă internă stângă și ramurile sale cerebrale anterioare și cerebrale medii) - hemipareză dreaptă, pierdere hemisenzorială, hemianopie, afazie
 - Circulația anterioară dreaptă (furnizată de artera carotidă internă dreaptă și ramurile sale cerebrale anterioare și cerebrale medii) — hemipareză stângă, pierdere hemisenzorială, hemianopie; neglijare lăsată, scăderea conștientizării deficitului, desen și copiere anormale
 - Artera cerebrală medie — Afazie globală dacă este implicată emisfera dominantă și neglijarea emisfera contralaterală dacă este implicată emisfera nedominantă; deficite motorii și senzoriale ale părții opuse ocluziei, care implică fața și brațul și, într-o măsură mai mică, piciorul; abaterea ochilor spre partea de ocluzie; poate avea hemianopie omonimă
 - Artera cerebrală anterioară— Deficiențe motorii și senzoriale contralaterale, mai proeminente la nivelul piciorului decât al brațului (fața și limba de obicei scutite); lipsa de îngrijorare și dezinhibare; incontinență; reflexele primitive ale lobului frontal „prind și sug)
 - Circulația vertebrobazilară care implică trunchiul cerebral și cerebelul — vertij, diplopie, semne motorii sau senzoriale încrucișate (o parte a feței și corpul contralateral), ataxie; semne bilaterale motorii sau senzoriale
 - Teritoriul arterei cerebrale posterioare stângă — hemianopie dreaptă, alexie fără agrafie; simptome hemisenzoriale drepte
 - Teritoriul arterei cerebrale posterioare drepte - hemianopie stângă, simptome hemisenzoriale stângi, dezorientare topografică (incapacitatea de a se orienta către împrejurimi)
-

management

- Îngrijirea cu succes a pacienților cu AVC acut se bazează pe „Lanțul de supraviețuire al AVC” care are 8 D.

Lanțul de supraviețuire

-
- Detectarea apariției semnelor și simptomelor de accident vascular cerebral
 - Expediere prin activarea serviciilor medicale de urgență și răspuns prompt
 - Livrarea pacientului la un spital notificat în prealabil, cu îngrijire prespitalicească corespunzătoare
 - Ușă (triajul imediat al departamentului de urgență)
 - Compilarea datelor, inclusiv tomografia capului
 - Decizie privind posibilele terapii
 - Terapie medicamentoasă
 - Dispoziție (admitere la timp în unitatea de AVC sau transfer)
-

- Investigațiile inițiale, monitorizarea și tratamentul sunt efectuate simultan.
- În departamentul de urgență trebuie respectate următoarele pentru a maximiza șansele de tromboliză:
 - Evaluarea unui medic de urgență în 10 minute de la sosire.
 - Notificarea echipei de accident vascular cerebral în 15 minute de la sosire.
 - Tomografia computerizată a creierului în 25 de minute și interpretarea în 45 de minute de la sosire.
 - Dacă este indicat, timp de tratament de la ușă la droguri mai puțin de 60 de minute de la sosire.

Evaluare inițială

- Starea cardiovasculară:
 - BP
 - Funcția cardiacă și ECG
- Gradul de deficit neurologic și teritoriul vascular implicat.

- Starea metabolică:
 - zahăr din sânge
 - Prezența sau absența hipoxiei
 - Funcțiile renale
 - Starea electrolitelor
- Parametri hematologici:
 - Hemoglobină
 - Parametrii de coagulare

Notă: Cu excepția zahărului din sânge, pot fi efectuate alte teste, dar nu ar trebui să întârzie inițierea terapiei trombolitice.

Alte Investigatii

- CT - pentru a confirma infarctul și pentru a exclude hemoragia, tumora și hematomul subdural. În cazul unui infarct, există o perioadă de 1-2 zile înainte ca o zonă focală de hipodensitate să apară la tomografie. Doar infarctele mari cu edem pot fi vizualizate în primele ore de accident vascular cerebral. Rolul principal al tomografiei, dacă pacientul vine în 3-4/i ore de la debutul simptomelor, este de a exclude o hemoragie intracraniană pentru a se decide asupra terapiei trombolitice.
- Scanarea RMN - imagistica ponderată prin difuzie este cea mai sensibilă și specifică pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut.
- Angiografia CT și angiografia RM—dacă fie fibrinoliza intra-arterială, fie trombectomia mecanică este avută în vedere pentru management, dar nu ar trebui să întârzie rtPA intravenos dacă este indicat.
- Radiografie toracică - în special dacă pacientul este inconștient și prezintă riscul de a dezvolta pneumonie de aspirație.

Monitor (la toți pacienții)

- Starea neurologică și cardiovasculară frecvent într-o zi.
- Parametri metabolici zilnic.

Tratament

General

- Menține căile respiratorii adecvate cu clearance-ul periodic al secreției și kinetoterapie toracică la pacienții inconștienți.
- Administrați oxigen dacă saturația de oxigen este sub 94%.
- Tratați hipoglicemia cu 50% dextroză; tratați hiperglicemia cu insulină, dacă glicemia > 180 mg/dL.
- Monitorizare cardiacă continuă pentru modificări ischemice sau fibrilație atrială.
- Evitați perfuzia cu dextroză, dacă nu este indicat. Infuzați soluție salină normală la 50 m L /oră, dacă nu se indică altfel.
- Evitați hipertermia.
- Îngrijirea pielii prin schimbarea poziției o dată la 2 ore pentru a preveni răni de pat.
- Inițial, nul pe cale orală. Sonda nazogastrică (dacă nu se poate înghiți) pentru a menține echilibrul adecvat de lichide sau pentru a preveni vărsăturile ținând stomacul gol și în funcție de nevoie.
- Cateterizarea vezicii urinare, dacă a apărut incontinență sau retenție.
- Mișcări pasive ale membrelor pentru prevenirea contracturilor, edemul membrului, staza venoasă și embolia pulmonară.

Măsuri specifice

- BP — multe prezintă hipertensiune reactivă. O reducere rapidă a TA poate crește dimensiunea infarctului.
 - Reducerea urgentă este necesară numai dacă TA sistolică este peste 220 mmHg, presiunea diastolică este peste 120 mmHg sau presiunea arterială medie este peste 130 mmHg.
 - Dacă TA nu este crescută în această măsură, dar pacientul are edem pulmonar, insuficiență renală, infarct miocardic acut etc. sunt necesare antihipertensive. În caz contrar, TA este redusă treptat în câteva zile.
 - La pacienții care sunt candidați pentru terapia trombolitică, antihipertensivele sunt recomandate dacă TA sistolică >185 mmHg sau diastolică >110 mmHg.
 - Medicamentele cel mai des utilizate includ labetalolul intravenos, enalaprilul sau nitroprusiatul de sodiu.
- Măsuri antiedem - infarctele mari vor prezenta edem semnificativ care poate fi redus prin măsuri antiedem. Cu toate acestea, hipovolemia trebuie evitată.
 - Manitol 20% IV timp de 20 de minute (0,25 g/kg) de trei până la patru ori pe zi.
 - Glicerol 30 ml pe cale orală de trei până la patru ori pe zi.
 - Frusemid 20 mg IV de trei ori pe zi.

- Acești agenți, în cel mai bun caz, pot salva vieți numai prin prevenirea herniei cerebrale și nu reduc severitatea morbidității. Ele nu sunt necesare în infarctele mai mici, unde pot duce de fapt la deshidratare inutilă și dezechilibru electrolitic.
- Măsuri de reducere a dimensiunii infarctului cerebral prin încercări de salvare a țesutului la penumbra ischemică.
 - Prin evitarea reducerii perfuziei cerebrale prin prevenirea reducerii rapide a TA.
 - Mențineți nivelul normal de zahăr din sange (evitați perfuzia de dextroza dacă glicemia este normală).
 - Evitați creșterea temperaturii corpului (folosind antipiretice și păături răcoritoare).
 - Evitați hipoxia.
 - Menține nivelul normal al hemoglobinei.
 - Tromboliza (vezi mai jos).
 - Dispozitive intra-arteriale pentru extracția sau macerarea cheagurilor.

Anticoagulante

- Rolul heparinei în stadiul acut este controversat și în prezent nu este recomandat. Anticoagulatele sunt recomandate numai atunci când apare un eveniment ischemic cerebral ușor în prezența:
 - Infarct miocardic recent la care se recomandă anticoagulante pe o perioadă de 3 luni.
 - Infarct miocardic anterior cu segment acinetic ventricular sau anevrism ventricular.
 - Prezența altor afecțiuni cardiace, așa cum s-a menționat mai sus.
 - Prezența valvelor protetice.
 - AVC trombotic, așa cum este indicat de accidentul vascular cerebral progresiv (deși utilizarea heparinei este încă controversată în acest context).
- Nu este recomandat pacienților cu AVC moderat până la sever din cauza riscului crescut de complicații hemoragice intracraniene grave.
- Administrarea subcutanată a anticoagulantelor este recomandată pentru tratamentul pacienților imobilizați pentru prevenirea trombozei venoase profunde.

Terapia trombolitică

- Activatorul plasminogenului tisular recombinant intravenos (rTPA) s-a dovedit a fi benefic atunci când este inițiat în primele 3-4/ 2 ore ale unui accident vascular cerebral ischemic la un pacient cu vârsta peste 18 ani. Cu toate acestea, există un risc semnificativ de sângerare intracerebrală la pacienții cu AVC tratați cu agenți trombolitici.
- Contraindicații:
 - Scanare cu sânge pe CD”.
 - Posibil SAH
 - O leziune hipodensă mare într-o distribuție compatibilă cu examenul neurologic
 - Sângerare internă activă
 - Diateza hemoragică
 - Presiune sistolică > 185 mmHg și presiunea diastolică > 110 mmHg
 - Neurochirurgie majoră sau leziuni la cap în decurs de 3 luni
 - Antecedente de hemoragie intracraniană sau malformație AV
- Doză: 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) cu 10% din doza totală sub formă de bolus și repaus timp de 1 oră.
- rTPA intra-arterial (prin artera carotidă) poate fi administrat la pacienți selectați până la 6 ore după debut.

Alte

- Trombectomie intra-arterială folosind dispozitive mecanice.

Profilaxia secundară

- Este similar cu prevenirea primară discutată mai jos. Agenții antiplachetari trebuie administrați în decurs de 2-4-48 de ore.
- Utilitatea clopidogrelului pentru tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut nu este bine stabilită.

Mortalitatea

- În prima săptămână — mortalitatea depinde de mărimea infarctului și de starea cardiovasculară (difícil de controlat).
- În săptămânile ulterioare — mortalitatea depinde de infecțiile pulmonare, vezicii urinare, ale locurilor IV sau de tulburări metabolice precum dezechilibrul hidric și electrolitic (ușor de prevenit și corectat).
- Managementul ulterior include reabilitarea, controlul adecvat și menținerea factorilor de risc. Reabilitarea ar trebui să implice membrii familiei și să includă măsuri motorii, senzoriale, cognitive și psihologice și încercări de reabilitare profesională.

Î. Discutați pe scurt despre infarctul lacunar.

- Infarcte mici profunde, de obicei < 15 mm în dimensiune, secundare bolilor ramurilor mici perforante ale creierului. Poate prezenta sau nu simptome sau semne.
- Ocluzia poate fi cauzată de microaterom și lipohialinoză care sunt asociate cu hipertensiune arterială, fumat și diabet, sau microembolism din inimă sau artere carotide.

Caracteristici clinice

Cursa motorului pur

- Apare din cauza leziunii la nivelul membrului posterior al capsulei interne (care poartă tracturile corticospinale și corticobulbare descendente) sau baza pontisului.
- Cursul clinic este adesea bâlbâit, simptomele dezvoltându-se treptat pe parcursul mai multor ore.
- Hemipareza sau hemiplegia afectează de obicei fața, brațul și piciorul în mod egal; cu toate acestea, fața sau piciorul pot fi implicate într-o măsură mai mică decât alte regiuni și, ocazional, se remarcă doar slăbiciune a brațului sau a piciorului.
- Prezenta și afazie motorie, dacă leziune în genu și membru anterior al capsulei interne.
- Apare din cauza implicării arterei lentico-striate, o ramură a arterei cerebrale medii.

Hemipareza ataxica

- Al doilea cel mai frecvent sindrom lacunar.
- Combinație de simptome cerebeloase și motorii, inclusiv slăbiciune și stângăcie, pe partea ipsilaterală a corpului.
- De obicei afectează piciorul mai mult decât brațul.
- Cele mai frecvente locuri de infarct sunt membrul posterior al capsulei interne, baza pontis și corona radiata.

Accident vascular cerebral pur senzorial

- Amorțeală și/sau furnicături persistente sau tranzitorii pe o parte a corpului.
- Ocazional, durere, arsură sau alte senzații neplăcute.
- Cel mai frecvent loc este talamusul.

Accident vascular cerebral senzoriomotor mixt

- Hemipareză sau hemiplegie cu afectare senzorială ipsilaterală.
- Infarctul este de obicei în talamus și adj capsula internă posterioară.

Disartrie-sindromul mâinii stângace

- Combinație de slăbiciune facială, disartrie severă și disfagie cu slăbiciune ușoară a mâinii și stângăcie.

Q. Discutați despre manifestările clinice și tratamentul hemoragiei subarahnoidiene primare (SAH).

- Hemoragia subarahnoidiană (**SAH**) reprezintă aproximativ 10% din accidente vasculare cerebrale. În mai mult de 80% din cazuri, se datorează rupturii anevrismelor localizate la cercul lui **Willis** sau ramurile sale principale. Alte cauze sunt:
 - Malformații arteriovenoase
 - Extensie din sângerare intracerebrală
 - traume
 - Aneurisme micotice
 - Terapie anticoagulantă
 - Diateza hemoragică
- **SAH** determină reduceri profunde ale CBF, autoreglare cerebrală redusă și ischemie cerebrală acută.

Factori de risc

- Factorii de risc importanți includ consumul de alcool, fumatul și hipertensiunea arterială. Utilizarea medicamentelor simpatomimetice, inclusiv cocaina și fenilpropanolamina este, de asemenea, un factor de risc.
- Anumite sindroame genetice au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de HSA. Acestea includ boala polichistică renală autosomal dominantă și sindromul Ehlers-Danlos de tip IV.

Caracteristici clinice

- Caracteristica este durerea de cap severă bruscă, cu sau fără vărsături asociate. Debutul poate fi asociat cu orice activitate care duce la creșterea TA. S-ar putea pierde conștiința și poate apărea o convulsie.
- Câțiva pacienți pot avea dureri de cap mai ușoare (dureri de cap santinelă) în 2-8 săptămâni înainte de hemoragia majoră.

- Apariția durerii de cap poate fi asociată cu semne și simptome suplimentare, inclusiv greață, vărsături, înțepenirea gâtului, o scurtă pierdere a conștienței sau deficite neurologice focale (inclusiv paralizii ale nervilor cranieni).
- Crizele pot apărea la până la 20% dintre pacienți după HSA, cel mai frecvent în primele 24 de ore și mai frecvent în HSA asociat cu hemoragie intracerebrală, hipertensiune arterială și anevrisme ale arterei comunicante cerebrale medii și anterioare.
- Examinarea relevă grad variabil de conștiență cu semne de iritație meningeală. Deficitele neurologice focale la debut sugerează sângerare în parenchimul cerebral adiacent. Ocazional, la fundoscopie se observă hemoragia subhialoidă.
- În partea posterioară se observă anevrism de arteră comunicantă și paralizia I III a nervului cranien.

Investigatii

Scanare CT

- Scanarea arată sânge în spațiul subarahnoidian (dacă este făcută în primele zile) și prezența hematomului intracerebral, hidrocefalie, ischemie cerebrală asociată și ocazional localizarea anevrismului în sine.

Puncție Lombară

- Ar trebui făcut dacă suspiciunea clinică este ridicată, dar scanarea CT nu reușește să evidențieze sânge subarahnoidian și nu există niciun efect de masă. LCR va fi colorat uniform de sânge în primele ore și devine xantocromic în zilele ulterioare (apare pentru prima dată după 4-6 ore de la sângerare).

Angiografie

- Este necesar să se localizeze locul anevrismului care a sângerat și alte detalii pe care neurochirurgul trebuie să le cunoască pentru a lega anevrismul în mod adecvat.
- Ar trebui efectuată la toți pacienții apti pentru intervenție chirurgicală (vârsta <65 ani, nu în comă).

Angiografie MR (MRA)

- Poate demonstra anevrisme >5 mm în dimensiune cu mare acuratețe. Cu toate acestea, din cauza lipsei de disponibilitate ușoară și a timpului necesar pentru efectuarea acesteia, MRA nu a înlocuit angiografia convențională.

Angiografie CT

- O alternativă rapidă, ușor disponibilă, mai puțin invazivă la angiografia cu cateter și este echivalentă cu angiografia convențională pentru demonstrarea anevrismelor mai mari.
- Poate fi luat în considerare atunci când angiografia convențională nu poate fi efectuată în timp util.

management

- Mutați imediat pacientul într-un centru unde este posibilă îngrijirea neurochirurgicală, cu excepția cazului în care pacientul este prea bolnav pentru a fi mutat. Re-sângerarea este obișnuită în primele 2 săptămâni, care este adesea fatală. Există un risc de cel puțin 3-4% de re-sângerare în primele 24 de ore și apoi un risc de 1-2% pe zi în prima lună. Un interval mai lung de la hemoragie până la internare și tratament, TA inițială mai mare și starea neurologică mai proastă la internare au fost legate de hemoragia recurentă în primele 2 săptămâni după HSA.
- La pacientul ales corect, cu momentul corect al intervenției chirurgicale, tăierea anevrismului este urmată cu rezultate foarte bune. Înfășurarea endovasculară pentru ablația anevrismului este utilizată și în centrele cu experiență.
- Tratamentul medical al pacienților cu HSA anevrismală este îndreptat spre prevenirea și gestionarea complicațiilor neurologice (de exemplu, resângerarea anevrismului, hidrocefalie, vasospasm cerebral și ischemie și convulsii) și a complicațiilor sistemice (de exemplu, hiponatremie, aritmie cardiacă și leziuni miocardice și edem pulmonar neurogen).
- Administrarea imediată a agentului antifibrinolic acid tranexamic (1 g IV, urmat de 1 g la fiecare 6 ore) poate fi utilă pentru a reduce rata de re-sângerare precoce a anevrismului. În unele cazuri, poate agrava ischemia cerebrală.
- Managementul durerii, sedarea și controlul hipertensiunii sunt, de asemenea, importante în prevenirea resângerării anevrismului.
- La pacienții conștienți fără semne de ICP crescută, este indicat tratamentul activ al hipertensiunii arteriale. Se recomandă o presiune arterială medie țintă de 130 mmHg, dacă este crescută peste această valoare. Agenții utilizați includ labetalolul, esmololul sau nicardipina. Nitroprusiatul de sodiu trebuie evitat deoarece poate crește ICP.
- Evitarea strictă a hipovolemiei, hipotensiunii, hipertermiei, hiperglicemiei și hiponatremiei sunt importante în prevenirea ischemiei cerebrale întârziate.
- Agentul de blocare a calciului nimodipina (60 mg oral la fiecare 4 ore) oferă o îmbunătățire modestă, dar semnificativă a rezultatului prin reducerea vasospasmului arterial cerebral.
- Anticonvulsivantele sunt recomandate pentru profilaxie.
- Se recomandă repaus absolut la pat timp de 4 săptămâni, urmată de reluarea treptată a activităților fizice.

Î. Subliniați pe scurt factorii de risc, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul hemoragiei intracerebrale.

- Apare secundar hipertensiunii arteriale, unde ramurile penetrante suferă degenerare și dezvoltă microanevrisme în creier. Locurile frecvente de sângerare în ordinea frecvenței sunt:
 - Putamen
 - talamus
 - Lobii frontali sau parietali
 - Pons
 - Cerebel

Factori de risc

- Incidența ICH crește exponențial cu vârsta și este mai mare la bărbați decât la femei.
- Majoritatea hematomelor spontane sunt atribuite hipertensiunii arteriale cronice.
- Alți factori de risc sunt îmbătrânirea (care produce angiopatie amiloidă cerebrală), consumul de alcool, tratamentul anticoagulant și terapia antiplachetă.
- Alte afecțiuni care se pot complica cu hemoragia includ tumorile cerebrale, tromboza sinusului venos dural, malformațiile vasculare etc.
- Consumul de amfetamine sau cocaină, fumatul de țigară și diabetul zaharat sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut.
- Tulburările de coagulare și tendința de sângerare (de exemplu, trombocitopenia) sunt cauze rare ale ICH.

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice sunt adesea imposibil de distins de accidentul vascular cerebral ischemic și este adesea necesară o scanare CT.
- Pacienții prezintă un debut lin al deficitului neurologic focal în câteva minute până la ore, adesea însoțit de dureri de cap și vărsături din cauza ICP crescută.
- Peste 90% dintre pacienți prezintă hipertensiune arterială acută, hiperventilație, tahicardie sau bradicardie, febră centrală și hiperglicemie. Deteriorarea clinică apare la 30-50% dintre pacienți, de obicei în primele 24 de ore, și poate fi atribuită oricărei combinații de expansiune a hematomului, edem perihematom, hidrocefalie și convulsii.
- Implicarea putamenului se prezintă adesea cu hemipareză împreună cu o oarecare deprimare a conștiinței.
- Hemoragia talamică produce în mod obișnuit hemianestezie mai prominent decât hemipareza, împreună cu privirea în sus.
- O hemoragie semnificativă la nivelul puțului este de obicei o catastrofă, deoarece duce la comă, pupile precise, cvadripareză și o tulburare de mobilitate oculară disconjugată.
- Hemoragia lobară, în funcție de dimensiune și localizare, produce hemipareză unilaterală și deficite hernisenzoriale împreună cu tulburări de vorbire.
- Hemoragia cerebeloasă se prezintă cu debut brusc de cefalee, vertij, vărsături, ataxie și uneori paralizii conjugate într-o parte. Inițial, nu are loc nicio modificare a nivelului de conștiință; cu toate acestea, un efect de masă produce mai târziu compresia trunchiului cerebral și duce la comă.

Consecințele

- Expansiunea hematomului care apare pe parcursul mai multor ore.
- Hidrocefalie.
- Edem cerebral (poate produce agravare întârziată).

Diagnostic

- Scanare CT sau RMN a creierului.
- Angiografia cerebrală la pacienții tineri fără factori de risc evidenti pentru hemoragia intercerebrală.

management

- Managementul este pe linii similare ca în infarcte.
- Pacienții cu Scala de Comă Glasgow < 8 necesită adesea intubație și ventilație.
- Controlul ICP crescut.
- Administrați fenitoină dacă apar convulsii.

- TA trebuie redusă cu precauție:
 - La pacienții anterior hipertensivi, dacă presiunea sistolică > 180 mmHg sau presiunea diastolică > 105 mmHg, aceasta trebuie redusă la 160/100 mmHg (dar nu mai mult de 20 mmHg de reducere față de valoarea inițială).
 - La pacienții anterior normotensivi, dacă TA este peste 160/95, aceasta trebuie redusă la 150/90 mmHg.
- Anumite hematoame intracerebrale sunt susceptibile de evacuare chirurgicală, de exemplu, pacienții cu hematom cerebelos care sunt afectați neurologic sau care au compresie a trunchiului cerebral și/sau hidrocefalie ar trebui să fie supuși evacuării chirurgicale a hematomului. Pacienții cu hematom lobar care se agravează treptat din punct de vedere neurologic pot fi, de asemenea, luați în considerare pentru evacuare.
- Dacă pacientul se prezintă în decurs de 3 ore de la debut, poate fi administrat factorul VII activat recombinant (rFVIIa), deoarece s-a demonstrat că reduce expansiunea hematomului. Cu toate acestea, rolul său este controversat. Reacțiile adverse potențiale includ incidența crescută a tromboembolismului arterial.

Î. Cum veți preveni apariția primului episod de accident vascular cerebral?

Q. Discutați pe scurt despre prevenirea primară a accidentului vascular cerebral.

- Renunțarea la fumat
- Controlul diabetului
- Scăderea TA sistolică cu 10 mmHg este asociată cu o reducere a riscului de accident vascular cerebral cu aproximativ o treime, indiferent de nivelurile inițiale ale tensiunii arteriale. Blocanții canalelor de calciu dihidropiridină cu acțiune lungă, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanții receptorilor angiotensinei II sunt posibil mai eficienți decât alte clase de medicamente antihipertensive.
- Agenți antiplachetari și anticoagulante la pacienții cu fibrilație atrială.
- Reducerea colesterolului LDL la 100 mg/dL folosind statine.
- Aspirina profilactică la bărbați peste 50 de ani și femei peste 65 de ani (controversat).
- Evitarea utilizării de rutină a terapiei de substituție hormonală, deoarece utilizarea acesteia este asociată cu risc crescut de accident vascular cerebral.
- Pentru pacienții asimptomatici care sunt detectați cu stenoză de arteră carotidă de 60-99%, poate fi luată în considerare endarterectomia carotidiană.
- Aspirină și/sau anticoagulante la pacienții cu fibrilație atrială și risc crescut de embolie.

Î. Dă o scurtă descriere a trombozei venoase cerebrale.

- Tromboza venoasă cerebrală este cauza a aproximativ 1-2% din accidente vasculare cerebrale la adulții tineri.
- Sinusul sagital superior este cel mai frecvent implicat. Trombul se poate extinde în sinusurile transversale și sigmoide.
- Tromboza sistemului venos profund (de exemplu tromboza venelor cerebrale interne și a venei Galen sau a sinusului drept) este mai puțin frecventă.

Cauze

Cauze locale

- Traumatisme ale sinusurilor durale
- Infecție în structurile adiacente sinusurilor durale
- Otita medie
- Mastoidita
- Sinuzita
- Amigdalită
- Invazia sau compresia sinusurilor venoase prin procese neoplazice

Cauze sistemice

- Stări de hipercoagulare
 - Utilizarea contraceptivelor orale
 - Sarcina
 - Malignitate
 - Deficit de proteină C sau proteină S
 - Prezența anticoagulantului lupus
 - Deshidratare
-

Fiziopatologia

- Tromboza venoasă cerebrală are ca rezultat creșterea presiunii venoase cerebrale care produce scăderea presiunii de perfuzie arterială.
- Dacă reducerea presiunii arteriale de perfuzie este suficient de severă și suficient de prelungită, apare infarct venos și poate apărea hemoragie.

Caracteristici clinice

- Spre deosebire de tromboza arterială, simptomele tind să se dezvolte lent sau subacut.
- Majoritatea pacienților dezvoltă simptome neurologice generalizate cu cefaleea ca prim simptom clinic comun.
- Greața și vărsăturile sunt frecvente.
- Edem papilar din cauza ICP crescută.
- Unii pacienți dezvoltă convulsii sau deficite senzitive sau motorii focale.
- Pot apărea paralizii ale nervilor cranieni, în special atunci când există implicarea sinusurilor petroase.
- În unele cazuri, comă sau moarte.
- Imaginea clasică a trombozei sinusului sagital superior este deficite și/sau convulsii bilaterale sau alternante. Tromboza sinusului cavernos se prezintă cu chemoză, proptoză și oftalmoplegie dureroasă.

Diagnostic

- venografie CT sau **RM**
- CT sau **RMN** pentru a detecta leziunile parenchimatoase secundare
- Examinarea LCR în context clinic adecvat pentru a exclude meningita sau HSA
- Studii de coagulare la pacienți corespunzători

Tratament

- Măsuri de sprijin, cum ar fi hidratarea, antimicrobiene adecvate, controlul convulsiilor cu anticonvulsivante și controlul ICP.
- Heparină intravenoasă pentru a opri progresia trombozei. Poate fi administrat chiar dacă este prezentă o hemoragie.
- Tromboliza intradurală la pacienții a căror stare clinică se înrăutățește în timpul tratamentului anticoagulant.
- Trombectomie mecanică.

Q. Descrieți patogeneza, caracteristicile clinice și managementul bolii Alzheimer.

- Boala Alzheimer este o boală neurodegenerativă progresivă care are ca rezultat scăderea funcțiilor cognitive împreună cu scăderea activităților vieții zilnice (ADL) și tulburări de comportament.
- Este cea mai frecventă cauză a tulburărilor cognitive la persoanele în vârstă. De la vârsta de 60 de ani până la 80 de ani, incidența și prevalența AD crește exponențial odată cu vârsta, dublându-se la fiecare 5 ani.

Patologie

- Procesul patologic constă în principal din pierderea neuronală, în principal în cortexul temporoparietal, dar și în cortexul frontal, împreună cu un răspuns inflamator la depunerea de plăci senile și încurcături neurofibrilare.
- Plăcile senile și încurcăturile neurofibrilare sunt considerate semne distinctive ale bolii Alzheimer, deși pot fi prezente și la îmbătrânirea normală.
- Plăcile senile constau din depunere extracelulară de material congofil, insolubil, care este amiloid-13 (A13). Este derivat din scindarea enzimatică a unei proteine membranare mai mari, proteina precursor amiloid (APP).
- Încurcăturile neurofibrilare reprezintă filamente elicoidale pereche intracelulare ale proteinei hiperfosforilate cunoscute sub numele de proteină tau. Proteina Tau este exprimată în neuroni și acționează în mod normal pentru a stabiliza microtubulii din celule.
- Alte caracteristici patologice includ degenerarea sinaptică, acumularea de lizozomi și mitocondrii anormale, pierderea neuronală și inflamația mediată de glia.

Etiologie

- Etiopatogenia exactă nu este cunoscută.
- Trei ipoteze includ ipoteza colinergică (acetilcolină redusă), ipoteza amiloidului și ipoteza tau.

- Genele care cresc probabilitatea bolii Alzheimer sporadice includ alela e4 a apolipoproteinei E (APOE) și receptorul 1 legat de sortilină. (SORL1) genă (care este implicată în transportul colesterolului, formarea 13-amiloidului și procesarea APP).
- Debutul precoce al bolii Alzheimer (debut < 60 de ani) este mai puțin frecvent și este de obicei autosomal dominant. Au fost identificate trei mutații genetice: gena APP localizată pe cromozomul 21; genele presenilin-1 (PS1) și presenilin-2 (PS2) localizate pe cromozomii 14 și respectiv 1.
- Consumul moderat de vin roșu, aportul alimentar crescut de fructe și legume și utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene sunt asociate cu un risc mai scăzut.
- Factorii potențiali de risc dobândiți pentru boala Alzheimer sunt prezentați mai jos.

-
- Îmbătrânire
 - Istoric familial de boala Alzheimer
 - Capacitatea de rezervă redusă a creierului
 - Nivel scăzut de educație și ocupație
 - Capacitate mintală scăzută la începutul vieții
 - Activitate mentală și fizică redusă în timpul vieții târzii
 - Dieta
 - Consum redus de pește
 - Consum crescut de grăsimi alimentare
 - Leziuni la cap
 - Factori de risc asociați cu bolile vasculare
 - Hipercolesterolemie
 - Hipertensiune arterială
 - Fumat
 - Obezitatea
 - Diabet
-

Caracteristici clinice

- Este o boală insidioasă cu simptome în 3 domenii: cognitiv, comportamental și funcțional. Deficiența cognitivă ușoară este caracterizată ca o etapă de tranziție între îmbătrânirea normală și boala Alzheimer.
- Pacientul are tulburări de memorie, limbaj și abilități vizuale:
 - Există o capacitate afectată de a învăța lucruri noi și de a reaminti informațiile învățate anterior. Incapacitatea de a reține informațiile dobândite recent este de obicei simptomul inițial, în timp ce memoria pentru evenimentele de la distanță este relativ economisită până târziu. Deficiența de memorie episodică (memoria pentru evenimente experimentate personal într-un anumit context temporal și spațial) este un deficit cognitiv important. Acest lucru poate fi testat de itemul de reamintire a trei cuvinte și itemii de orientare ale examenului mini-mental de stare (**MMSE**).
 - Deteriorarea memoriei semantice (cunoașterea evenimentelor publice, a cuvintelor și a asociațiilor dintre concepte), a memoriei de lucru (capacitatea de a manipula reprezentările memoriei pe termen scurt) și a funcțiilor executive (coordonarea proceselor cognitive multiple) sunt adesea prezente.
 - O scădere a funcției limbajului și o dificultate crescută cu numele și înțelegerea a ceea ce se spune (disfazie nominală și cuprinzătoare). Primele manifestări ale disfuncției limbajului includ de obicei dificultăți în găsirea cuvintelor, circumlocuția și vocabularul redus în vorbirea spontană și anomia.
 - O capacitate afectată de a desfășura activități motorii în ciuda funcției motorii intacte (dispraxie).
 - Nerecunoașterea sau identificarea obiectelor în ciuda funcției senzoriale intacte (agnozie).
- Există o scădere treptată a ADL care duce în cele din urmă la dizabilitate profundă și dependență de ceilalți.
- Alte caracteristici includ probleme de comportament, simptome psihotice și depresie. Simptomele psihotice nu sunt caracteristice prezente, dar se dezvoltă mai târziu în cursul bolii. Apariția psihozei în fazele inițiale ale demenței sugerează alte diagnostice, cum ar fi demența cu corpi Lewy. Ilirurile persecutorii apar la aproape 50% dintre pacienți.
- Este important să se facă diferența între boala Alzheimer și alte cauze tratabile de demență (vezi „demență”).
- Pneumonia este o cauză frecventă de deces, deoarece aspirația este frecventă datorită mecanismelor de deglutiție afectate în stadiile ulterioare. Alte cauze comune de deces includ complicații de la infecțiile tractului urinar și căderile.

Investigatii de laborator

- Acestea sunt efectuate pentru a exclude o cauză tratabilă a demenței (vezi „demența”).
- Investigațiile obișnuite sunt chimia sângelui, hemoleucograma completă, testele pentru sifilis, nivelurile serice ale vitaminei B₁₂ și funcțiile tiroidiene.
- Un cap CT se face de obicei pentru a exclude o patologie intracraniană. Un RMN poate evidenția atrofia în zona hipocampusului, temporal mezial și lateral, istmului cingulat și orbitofrontal. Poate ajuta la excluderea hidrocefaliei cu presiune normală. Atrofia focală frontală sau temporală anterioară sugerează un diagnostic de demență frontotemporal. Anomaliile mari ale substanței albe indică o demență vasculară, mai ales dacă istoricul este unul al declinului treptat al funcției cognitive.
- **RMN-ul** funcțional de înaltă rezoluție poate distinge AD de îmbătrânirea normală.
- Lichidul cefalorahidian este normal, dar poate prezenta o ușoară creștere a conținutului de proteine. Există o creștere a tau total și a tau fosforilat, dar o scădere a beta-amiloid (Aβ3).
- Studiile de neuroimagică funcțională, cum ar fi scanările PET și SPECT, pot oferi un rol de sprijin în diagnostic. PET-ul arată o absorbție scăzută a FDG în hipocamp, cortexul parietotemporal și cortexul cingulat posterior.

Diagnostic

- Criteriile pentru un diagnostic al bolii Alzheimer probabile clinic sunt prezența unui deficit de memorie episodic în combinație cu afectarea a cel puțin unui alt domeniu cognitiv. Domeniile afectate frecvent într-un stadiu incipient sunt funcțiile executive și găsirea cuvintelor. Trebuie să existe un impact semnificativ asupra ADL și să nu existe explicații alternative (delir, medicație, comorbiditate și depresie).
- **MMSE** este util în evaluarea inițială a pacienților cu suspiciune de demență.
- Îmbătrânirea cognitivă (declinul cognitiv legat de vârstă) se referă la declinul legat de vârstă care afectează selectiv procesele cognitive specifice, inclusiv rechemarea întârziată, viteza de procesare și funcțiile executive. Familiaritatea obiectelor și persoanelor din trecut nu este de obicei afectată de declinul cognitiv legat de vârstă.

management

Deficiențe cognitive

- Inhibitorii de colinesterază asigură o îmbunătățire modestă a simptomelor și o reducere a ratei declinului cognitiv. Ele inhibă acetilcolinesteraza, enzima care degradează acetilcolina în fanta sinaptică, crescând astfel disponibilitatea acetilcolinei. Aceste medicamente includ donepezil, rivastigmină și galantamina. Reacțiile adverse frecvente includ greață, vărsături, diaree și scădere în greutate.
 - Donepezil se începe cu o doză de 5 mg pe zi la culcare și se crește la 10 mg pe zi după 1-4 săptămâni.
 - Galantamina este începută la o doză de 4 mg de două ori pe zi și treptat treptat la 12 mg de două ori pe zi, cu intensificări la intervale de 1-4 săptămâni.
 - Rivastigmină se începe la o doză de 1,5 mg de două ori pe zi și se titratează timp de 1-3 luni la 6 mg de două ori pe zi.
- În cazuri moderate până la severe, memantina, un antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) poate fi adăugată la inhibitorii de colinesterază. Se crede că protejează neuronii de excitotoxicitatea mediată de glutamat.
- Alți agenți includ vitamina E, statine și AINS, deși rolul lor exact nu este clar.

Condiții co-morbide

- Ar trebui asigurat un management optim pentru orice afecțiuni comorbide, inclusiv deficite de vedere sau auz, probleme dentare și alte boli medicale comune.

Probleme de comportament

- Tratatamentul problemelor comportamentale asociate prin intervenții non-farmacologice și farmacologice (agenți psihotropi) trebuie prescris. Medicamentele antipsihotice atipice (risperidona și olanzapina) sunt preferate pentru managementul psihozei. Pentru depresie se folosesc inhibitorii ai recaptării serotoninei (de exemplu citalopram, escitalopram și sertralina).

Educație

- Educația îngrijitorului este foarte importantă la pacienții cu boala Alzheimer.

Q. Descrieți etiologia, caracteristicile clinice și diagnosticul bolii Parkinson.

Î. Ce este parkinsonismul? Cum ai clasifica parkinsonismul? Discuțați despre managementul parkinsonismului idiopatic.

Parkinsonism

- Parkinsonismul este un sindrom clinic care implică bradikinezie, plus cel puțin una dintre următoarele trei caracteristici: tremor, rigiditate și instabilitate posturală. Toți pacienții cu boala Parkinson au parkinsonism, dar nu toți pacienții cu boala Parkinson au boala Parkinson.

Clasificare

Parkinsonism primar

- Paralizie agitatoare sau boala Parkinson sau parkinsonism idiopatic

secundar (simptomatic)

- Post-encefalitică (post-encefalită letargică)
- Toxine - de exemplu MPTP (metil-fenil-tetrahidropiridină), mangan, monoxid de carbon
- Medicamente - de exemplu, rezerpină, fenotiazine, butirofenone (inclusiv haloperidol), a-metildopa, metoclopramidă
- Ischemic (parkinsonism vascular)
- Tumori în ganglionul bazal
- Sindromul pumn-beat la boxeri
- Infecții – de exemplu HIV, gripă

Parkinsonism plus (tulburări degenerative cu caracteristici neurologice suplimentare proeminente)

- Paralizie supranucleară progresivă, atrofie a sistemelor multiple (MSA) (degenerare striatonigrală, sindrom Shy-Drager, atrofie olivopontocerebeloasă sporadică), boala difuză cu corp Lewy, boala Wilson, boala Huntington (HD) la copii

- Paralizia agitans (parkinsonismul primar) este o afecțiune degenerativă.
- Parkinsonismul plus sunt un grup de tulburări degenerative care au semne neurologice suplimentare, altele decât cele ale parkinsonismului. De exemplu, atrofia sistemelor multiple (MSA) include o combinație variabilă de parkinsonism (răspuns slab la L-dopa), degenerescență cerebeloasă, piramidală și autonomă. MSA cuprinde trei sindroame: o predominanță a caracteristicilor parkinsoniene (subtipul MSA-P), sindromul Shy-Drager și predominanța ataxiei cerebeloase (subtipul MSA-C). Disfuncția autonomă are ca rezultat simptome urinare (incontinență de urgență și golirea incompletă a vezicii urinare), disfuncții erectile la bărbați, hipotensiune ortostatică și constipație cronică.
- Parkinsonismul secundar (simptomatic) include un grup de tulburări în care agenții etiologici sunt identificabili.

Patologia bolii Parkinson (paralizia agitanilor)

- Există pierderea celulelor pigmentate și depunerea corpiilor Lewy în locus coeruleus, urmată de substanța nigra. Acest lucru duce la degenerarea căii nigro striatale. Aceste celule sintetizează în mod normal dopamina. Odată cu degenerarea acestor celule, nivelul de dopamină din striat se epuizează; aceasta este patologia chimică majoră în boala Parkinson. Degenerarea neuronilor non-dopaminergici apare, de asemenea, dar de obicei apare mai târziu în cursul bolii. Pierderea neuronilor non dopaminergici contribuie la caracteristicile non-motorii.

Caracteristici clinice

- Doi factori de mediu sunt recunoscuți că reduc riscul pentru boala Parkinson - fumatul de țigară și consumul de cafea.
- Afectează ambele sexe în mod egal și începe de obicei în a șasea decadă și mai târziu. Ocazional, poate apărea în timpul celui de-al cincilea deceniu. Simptomele inițiale pot fi oboseală ușoară sau dureri musculare, de obicei unilaterale. Poate că există o ușoară încetinire a activității sau depresie. Mai târziu, apare combinația clasică de tremor, rigiditate și hipokinezie.

Tremurături

- În mod clasic, este un tremor în repaus și este compus (numit tremor de rulare a pastilelor) care apare la încheietura mâinii și degetele pe o parte mai întâi, care scade odată cu acțiunea. Uneori, poate fi prezent și tremor de acțiune sau postural. Tremorul poate apărea și la cap, maxilar sau membre inferioare.

Rigiditate

- Hipertonia se datorează rigidității. Când tremurul este prezent, acesta adaugă caracter de roată dințată hipertoniiei de bază a conduitei de plumb (rigiditatea roții dințate). Este unilateral la începutul bolii.

Hipokinezie/Akinezie

- Este dificultatea de a iniția actele motorii. Acest lucru are ca rezultat întârzierea sau încetinirea actului motor după intenția de a începe.

Bradikinezia

- Este lipsa sau încetineala mișcărilor. Unii medici consideră hipokinezia sub termenul bradikinezie atunci când este definită ca lentoarea inițierii mișcării voluntare cu reducerea progresivă a vitezei și a amplitudinii acțiunilor repetitive. Există o mișcare redusă în acte precum ridicarea, ajustarea posturii, mersul etc. Două caracteristici comune sunt balansarea redusă a brațului pe o parte (care este adesea interpretată greșit de către pacienți și medici ca o problemă ortopedică) și supinația/pronația repetitivă a mâinilor. Fața pare goală și lipsită de expresie („fața ca o mască”). Amplitudinea scrisului scade aproape de sfârșitul unei propoziții.

Reflexe posturale perturbate

- Apare la aproximativ 5 ani de la debutul bolii.
- Rezultă o postură aplecată sau îndoită, cu tendința de a cădea ușor și dificultăți în menținerea echilibrului în timp ce stați sau stând în picioare.
- Forța musculară și smucirile tendonului rămân normale. Robinetul glabellar devine pozitiv. Reflexele primitive sunt eliberate.
- Vorbirea este de volum redus și este monotonă. Micrografia este prezentă cu tendința de a se îndepărta la sfârșitul unei linii. Poziția este aplecată, mersul devine târâit (festinant), balansarea brațului asociată este absentă, iar întoarcerea devine lentă și laborioasă.
- Odată cu evoluția bolii, pacientul își asumă posturi fixe flectate, rămâne încovoiat în pat, incapabil să se miște. Moartea apare din cauza infecției (bronhopneumonie și septicemie).

Altele (funcții non-motor)

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Disfuncție autonomă <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensiune arterială ortostatică • Incontinență urinară • Impotență • Constipație • sialoree • Anhidroza • Simptome neuropsihiatrice <ul style="list-style-type: none"> • Depresie • Psihoză • Demență • Anxietate • Atacurile de panică | <ul style="list-style-type: none"> • Probleme senzoriale <ul style="list-style-type: none"> • Miros redus • Durerea • Tulburări de somn • Picioare nelinistite • Insomnie • Somnolență în timpul zilei |
|---|--|

Criterii de excludere pentru boala Parkinson

- Mișcări repetate cu progresie în trepte
- Leziuni repetate la cap

- Medicamente antipsihotice sau care epuizează dopamină
- Encefalită certă și/sau crize oculogirice
- Mai mult de o rudă afectată
- Caracteristici strict unilaterale după 3 ani
- Alte caracteristici neurologice: paralizie supranucleară a privirii, semne cerebeloase, implicare severă precoce a sistemului autonom, semnul Babinski, demență severă precoce cu tulburări de limbaj, memorie sau praxis
- Expunerea la neurotoxină cunoscută
- Prezența tumorii cerebrale sau hidrocefalie comunicantă la neuroimagică

Boala Parkinson versus sindroamele Parkinsonism Plus

Caracteristică	boala Parkinson	Parkinsonism plus sindrom
• Model de debut	Asimetric	De obicei simetric
• Rigiditate	Mai mult în părțile periferice	Mai mult în părți axiale
• Tremurături	Odihnind	Absent sau atipic
• Caracteristici asociate (de exemplu, disautonomie, demență precoce, semne cerebeloase, semne piramidale)	De obicei absent	Unele dintre ele sunt adesea prezente
• Răspuns la L-dopa	Bun spre excelent	Răspuns ușor până la moderat doar inițial
• Progres	Lent	Relativ rapid

Diagnostic

- Este pur clinic și nu există un test de diagnostic definitiv care să confirme boala Parkinson. Cele patru caracteristici cardinale ale bolii Parkinson pot fi grupate sub acronimul TRAP: Tremor în repaus, Rigiditate, Akinezie (sau bradikinezie) și Instabilitate posturală.
- Dacă caracteristicile clinice nu sunt strict în cadrul sindromului sau dacă boala apare într-o viață mai timpurie, boala Wilson va trebui să fie exclusă prin estimarea nivelurilor serice de cupru, ceruloplasmină și cupru urinar.
- Simptomele care sugerează un alt diagnostic decât boala Parkinson includ lipsa de răspuns la levodopa, halucinații, demență proeminentă și precoce, instabilitate posturală precoce, disfuncție autonomă severă și precoce, paralizie a privirii în sus și mișcări involuntare, altele decât tremurăturile.
- Scanarea CT sau **RMN** este necesară dacă sunt prezente aceste semne suplimentare.
- În cazuri atipice, PET și SPECT.

management

- Dacă s-a folosit vreun medicament ofensator, acesta trebuie retras. Pacientul ar trebui să fie văzut de un kinetoterapeut și de un terapeut ocupațional pentru a-l ajuta să trăiască bine cu dizabilitățile, modificând în mod inteligent mediul înconjurător.

Terapia cu medicamente

Anticolinergice

- Trihexifenidil, benzhexol și orfenadrina sunt utile în controlul tremorului, dar nu ajută la alte tulburări. Acestea pot provoca retenție urinară, pot agrava glaucomul și pot provoca confuzie la vârstnici. Prin urmare, ele sunt rareori utilizate ca medicamente de primă linie, cu excepția cazului în care pacientul are tremor sever. Acestea trebuie evitate dacă pacientul are peste 65 de ani.

amantadină

- Potențiază dopamina endogenă (agonist presinaptic) și are efect antiparkinsonian ușor. Este util la începutul bolii sau împreună cu înlocuirea L-dopa.
- Printre efectele adverse importante se numără psihoza, edemul și livedo reticularis la nivelul membrelor inferioare.

L-dopa

- Foarte eficient în tratarea simptomelor motorii ale bradikineziei și hipokineziei.
- L-dopa administrată oral după absorbție traversează bariera hematoencefalică și este metabolizată în dopamină în creier. Dar o cantitate mare este metabolizată periferic în dopamină prin decarboxilare. Dopamina nu poate traversa bariera hematoencefalică. Prin combinarea unui inhibitor periferic de decarboxilază (de exemplu, carbidopa și benserazidă) cu L-dopa, acest lucru poate fi depășit.
- Combinațiile utilizate în prezent sunt prezentate mai jos:
 - L-dopa + carbidopa (raport 4:1 sau 10:1).
 - L-dopa + benserazidă (raport 4:1).
- Medicamentul se începe cu o doză mică (50 mg/doză). Necesarul este titrat în funcție de frecvența pe zi și puterea pe doză, încet. Creșterile se fac o dată la 2 săptămâni. Efectul terapeutic complet poate dura 4-8 săptămâni. Doza maximă este de 800-1000 mg L-dopa/zi (cu inhibitor periferic de decarboxilază). La doze mai mari, apar frecvent reacții adverse legate de doză, cum ar fi diskinezia și halucinațiile.
- Pe o perioadă de timp (după 3-5 ani) cu progresia bolii, controlul devine slab și fluctuațiile simptomelor apar frecvent. Aceste fluctuații includ efectul de uzură (deteriorarea tranzitorie cu puțin timp înainte ca următoarea doză să fie datorată), diskinezii cu doza de vârf (apariția mișcărilor coreice ale trunchiului, brațelor și gâtului în perioada de maximă eficacitate terapeutică a medicamentelor dopaminergice) și fenomenul „on-off” care apare (fără deteriorare bruscă și frecventă a dozei Inhibitorii COMT (vezi mai jos) sunt utili pentru a reduce aceste fluctuații de răspuns.

Agoniști ai receptorilor de dopamină

- Agoniștii dopaminergici postsinaptici pot fi clasificați ca derivați din ergot (bromocriptină, pergolidă și cabergolină) sau -nederivați din ergot (apomorfina, pramipexol, ropinirol și rotigotină).
- Agoniștii dopaminergici derivați din ergot nu trebuie utilizați ca tratament de primă linie pentru boala Parkinson, deoarece pot produce valvulopatie cardiacă moderată până la severă și fibroză seroasă (pleurală, pericardică și retroperitoneală).
- Agoniștii dopaminergici non-ergot sunt preferați agoniștilor dopaminergici din ergot și sunt utilizați ca alternativă sau ca adaos la terapia cu levodopa.
- Toate tipurile de agoniști ai dopaminei pot produce tulburări de control al impulsurilor (inclusiv jocurile de noroc patologice, alimentația excesivă și hipersexualitatea) și somnolență în timpul zilei.

Inhibitori MAO-B

- Selegilina și rasagilina sunt inhibitori **MAO-B** și au un dublu rol de jucat.
 - Acestea reduc metabolismul dopaminei și, prin urmare, reduc doza și frecvența de administrare a L-dopa în toate etapele.
 - Dovezi recente arată că pot încetini degenerarea substanței negre și sunt recomandate a fi utilizate la toți pacienții din stadiile incipiente ale bolii (selegilină 5 mg BD; rasagilină 1 mg OD). Cu toate acestea, ele pot produce efecte secundare grave și interacțiuni medicamentoase.

Inhibitori de catecol-O-Methyltransferaza (COMT).

- Această categorie de medicamente include tolcapona și entacapona care sporesc beneficiile terapiei cu levodopa prin reducerea conversiei levodopei în 3-O-metildopa (care concurează în mod normal cu levodopa pentru un mecanism de purtător activ). Acest lucru crește disponibilitatea levodopei în creier. Acești agenți sunt utili la pacienții cu fluctuație a răspunsului la levodopa.

Rivastigmină

- Poate luat în considerare la pacienții cu demență semnificativă.

Rezumatul tratamentului medical

Figura de mai jos indică locurile de acțiune ale diferitelor medicamente utilizate în boala Parkinson.

BRAIN**Dopamine receptors
(striatum)**

Pramipexole
Ropinirole
Bromocriptine
Pergolide

Dopamine $-H$ -----
DDC
(SN)

Levodopa
A

Tolcapone
COMT

*** 3-O-methyldopa

MAOB

Selegiline

**Cholinergic
interneurons
(striatum)**

Trihexyphenidyl
Benztropine

▼
Free radicals

Transportor LNAA

BODY

Levodopa

Tolcapone
COMT

Methylated levodopa

DOC Carbidopa
eu
Dopamina

(DDC = Dihidroksifenilalanină decarboxilază. SN = Substanța nigra. COMT = Catecol-O-metil transferază. MAOB = Monoaminooxidază B. LNAA = aminoacid neutru mare)

Chirurgie

- Talamotomia stereotactică (nucleul ventrolateral al talamusului) care se făcea în trecut este în mare măsură renunțată datorită răspunsului excelent la medicamente.
- Stimularea profundă a creierului (nucleu subtalamic și globus pallidus interna) a fost folosită cu succes în bolile severe.

Q. Discutați pe scurt tulburările SNC caracterizate prin mișcări involuntare.

- O tulburare de mișcare indică o mișcare anormală sau lipsă de mișcare, fie voluntară, fie automată, care nu este atribuită slăbiciunii sau spasticității sau oricăror alte cauze medicale care interferează direct cu sistemul musculo-scheletic. Poate fi hipercinetic sau hipokinetic.

Tulburări de mișcare hiperkinetică	Locul leziunii
<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonism (tremur de repaus) • Coreea • Atetoză • Hemibalism • Distonie • Mioclonie • Tic • Tremurături 	<ul style="list-style-type: none"> Substanța nigra și corpul striat Nucleu caudat Putamen Nucleul subtalamic Necunoscut Mai multe zone

Coreea

- Mișcări neregulate, semi-intenționate, bruște, rapide, scurte, sacadate și nesuținute, care curg aleatoriu dintr-o parte a corpului în alta. Aceste mișcări dispar în timpul somnului.
- Atunci când mișcările coreice sunt mai severe, asumând un caracter fulgerător, uneori violent, ele se numesc balism.

Cauze

- Rheumatic (Sydenham's chorea)
- Huntington's chorea
- Encephalitis—Japanese encephalitis, measles, mumps
- Vascular—stroke, subdural haematoma
- Infections—HIV-related (toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, HIV encephalitis)
- Immunologic—systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibody syndrome, paraneoplastic syndromes, acute disseminated encephalomyelopathy, coeliac disease
- Drugs—L-dopa, oral contraceptives, phenytoin
- Degenerative disorders of the brain
- Benign hereditary
- Pregnancy
- Endocrine-metabolic dysfunction—adrenal insufficiency, hyper/hypocalcaemia, hyper/hypoglycaemia, hypernatraemia, liver failure
- Miscellaneous—anoxic encephalopathy, cerebral palsy, kernicterus, multiple sclerosis, post-traumatic

Semne în Coreea

- Proeminența și retragerea involuntară a limbii.
- Neregulă respiratorie.
- Incapacitatea de a ține mâinile deasupra capului cu palmele față în față, deoarece duce la pronația brațelor astfel încât palmele să fie orientate spre exterior (semnul pronatorului).
- Acțiunea de muls a degetelor pacientului dacă i se cere să apuce degetele medicului (semn de lăptăriță).

Coreea lui Sydenham (Dansul Sfântului Vitus)

- Este cea mai frecventă cauză de coree la copii. Este o complicație autolimitată, nesupurativă a faringitei streptococice 13-hemolitice de grupa A și urmează febra reumatică acută la 4-6 luni. Severitatea variază și tulburarea poate continua timp de câteva luni.
- Pe baza ipotezei mimetismului molecular între antigenele streptococice și ale sistemului nervos central, s-a propus că infecția bacteriană la subiecții predispuși genetic să conducă la formarea de anticorpi reactivi încrucișați care perturbă funcția ganglionilor bazali. S-a observat inflamație în nucleul caudat.
- Este o tulburare neuropsihiatrică; caracteristicile clinice includ atât anomalii neurologice (coree, slăbiciune și hipotonie), cât și tulburări psihiatrice (cum ar fi labilitatea emoțională, hiperactivitatea, distractibilitatea, obsesiile și compulsiile). Aceste anomalii duc la incapacitatea de a efectua activități normale ale vieții de zi cu zi, inclusiv mâncatul, vorbitul, îmbrăcarea, scrisul, mersul pe jos, învățarea și socializarea și, prin urmare, au un impact negativ asupra calității vieții copilului.
- Un semn comun este impersistența motorie, care poate fi demonstrată prin incapacitatea de a susține închiderea ochilor sau proeminența limbii.
- Evaluarea pentru boala valvulară cardiacă este o necesitate. Titrurile de antistreptolizin-O (ASLO) și VSH sunt adesea normale.

Tratament

- Simptomatic:
 - Valproatul de sodiu 200-600 mg TID este medicamentul de primă linie.
 - Dacă valproatul nu este eficient, se poate administra risperidona, un blocant puternic al

receptorilor dopaminergici D2, pentru a controla coreea. Doza este de 1 mg BID, care poate fi crescută la 2 mg BID.

- Haloperidol 0,5-1,5 mg BD sau TID este utilizat ocazional.
- Alte medicamente includ pimozida, carbamazepina, clonidina și fenobarbitalul.
- Profilaxia cu penicilină este necesară pentru a reduce riscul de implicare cardiacă din cauza viitoarelor infecții streptococice.

Coreea lui Huntington

- Boala Huntington (HD) sau coreea este o tulburare autozomal dominantă cu penetranță de 100%, cauzată de o expansiune a unei repetări de trinucleotide instabile (CAG) în apropierea telomerului cromozomului 4. Lungimea normală a repetării CAG în genă este de 35 sau mai mică; expansiuni de 40 sau mai multe cauzează HD cu penetrare completă. În generațiile succesive, debutul tinde să se dezvolte mai devreme în viață (corelând cu dimensiuni mai lungi de repetare - anticiparea genetică).
- Vârsta de debut este de aproximativ 40 de ani. Progresează fără încetare pe parcursul a 15-17 ani.
- Caracterizat printr-o triadă de tulburări de mișcare, declin cognitiv și modificări comportamentale.
- Principalele caracteristici sunt mișcările coreice și hipotonia. Rigiditatea poate fi observată în multe cazuri.
- Modificările de personalitate și dispoziție, psihoza și demența sunt frecvente.
- Anomaliile oculomotorii apar sub forma încetării sacadelor și a creșterii latenței de răspuns.
- Nu este disponibil niciun tratament curativ. Tratamentul simptomatic este cu agenți care epuizează dopamină, cum ar fi rezerpina sau tetrabenazina, și neuroleptice.

Atetoză

- Atetoză este mișcări distale care se zvârcesc lente care afectează degetele de la mâini, mâini, degete și picioare (mișcarea fermecător de șerpi).
- Cauze:
 - Kemicterus
 - Encefalită
 - Infarcte cerebrale anterioare
 - Tulburări degenerative ale creierului
- Tratament:
 - Haloperidol, tetrabenazină

Distonie

- Distonia este o tulburare de mișcare caracterizată prin contracții musculare susținute sau intermitente care provoacă mișcări, posturi sau ambele anormale, adesea repetitive. Poate fi focalizat sau generalizat.
- Cauze:
 - Kernicterus
 - Leziuni cerebrale anterioare
 - Familial
 - Tulburări degenerative
- Exemplele includ distonia craniană (blefarospasm sau distonia oromandibulară sau linguală), distonia cervicală (torticolis spasmodic), distonia laringiană (disfonia spasmodică) și crampele distonice ale scriitorului.
- Tratament:
 - Tetrabenazina, un medicament care epuizează dopamină.
 - Anticolinergice în doză mare (până la 24-30 mg benzhexol/zi; trihexifenidil până la 60-100 mg/zi). Ocazional, L-dopa este utilă în cazurile familiale.
 - Valproat de sodiu (200-600 mg TID).
 - Toxina botulinică A și B pentru distoniile cervicale.
 - Talamotomia stereotactică sau stimularea profundă a creierului poate fi necesară dacă boala este severă și supărătoare.

Hemibalism

- Este mișcări violente de aruncare ale membrilor. Este de obicei unilateral și, prin urmare, se numește hemibalism.
- Cauza:
 - am c subtal (pe partea contralaterală).
- Tratament:
 - Haloperidol 0,5-2,5 mg TID.
 - Tetrabenazină 25-50 mg TID.

Mioclone

- Mioclonia este contracții bruște, involuntare, scurte, neregulate, asemănătoare smucituri (mioclon pozitiv) sau inhibarea contracției (mioclon negativ) a anumitor grupe musculare. Poate apărea în două sau mai multe locuri.
- Mioclonia poate apărea spontan, ca răspuns la stimuli senzoriali sau cu mișcări voluntare.
- Contracțiile musculare mioclonice sunt în mare parte însoțite de o anumită mișcare a segmentului corporal afectat. În fasciculații sau miochimie, convulsiile rămân în segmentul corpului afectat.
- Ocazional, mioclonia poate fi cauzată de pierderea scurtă sau inhibarea tonusului muscular, ca în asterixis - de exemplu, în encefalopatia hepatică („lambou hepatic”) sau în encefalopatia uremică. Acest lucru este cunoscut sub numele de mioclon negativ.

- Cauze:
 - Tulburări metabolice:
 - Leziuni cerebrale post-hipoxice
 - Insuficiență renală cronică
 - Boală hepatică cronică
 - Insuficiență respiratorie
 - Dezechilibru electrolitic
 - Encefalită
 - Supradoză de droguri
 - Antidepresive triciclice
 - Boli de depozitare a lipidelor
 - boala Creutzfeldt-Jacob
 - Epilepsie mioclonică
- Tratament:
 - Corectarea bolii de bază
 - Valproat de sodiu (300-1200 mg/zi)
 - Clonazepam (0,5-10 mg/zi)

Ticuri

- Mișcări bruște, de obicei scurte și adesea repetitive și stereotipe, care variază în intensitate și se repetă la intervale neregulate.
- Mișcări cel mai adesea sacadate.
- Pacienții au de obicei un impuls interior care precede mișcarea propriu-zisă sau o senzație locală de disconfort în regiunea ticului. Aceste senzații premonitorii sunt de obicei atenuate temporar de apariția ticului.
- Ticurile sunt suprimabile în mod voluntar pentru perioade variabile de timp, dar acest lucru are loc de obicei în detrimentul creșterii tensiunii interioare și a unei nevoi irezistibile de a efectua ticurile, urmate de o explozie de rebound de ticuri. Ticurile motorii și fonice pot persista în toate etapele somnului.
- Mulți pacienți cu ticuri de debut în copilărie au sindromul Tourette, o tulburare genetică manifestată de obicei printr-o gamă largă de ticuri motorii și fonice (vocale) cronice, fluctuante, simple și complexe. Acest sindrom are, de asemenea, mai multe comorbidități asociate, cum ar fi tulburarea de deficit de atenție (cu sau fără hiperactivitate) și tulburarea obsesiv-compulsivă.
- Tratamentul medicamentos include medicamente neuroleptice (de exemplu, flufenazină și risperidonă), tetrabenazină (un medicament care epuizează monoaminele), topiramat și clonazepam.

Q. Definiți tremor. Cum clasificați tremorurile? Descrieți-le pe scurt.

- Tremorul este mișcarea ritmică alternativă la o articulație din cauza contracției sincrone sau alternative a mușchilor antagoniști.
- Se diferențiază de alte tulburări de mișcare involuntară, cum ar fi coreea, atetoză, balismul și mioclonia prin mișcările sale repetitive, stereotipe, de o amplitudine și o frecvență regulate.
- Tremorul poate fi simplu (atunci când apare într-un singur plan) sau compus (când este multiplanar, de exemplu, tremor prin rulara pastilelor din boala Parkinson).
- Poate fi fiziologic sau patologic. Tremorul fiziologic este un tremur fin care apare la o frecvență de 8-12/secunda. Tremorul fiziologic este abia vizibil cu ochiul liber și este simptomatic numai în timpul activităților care necesită o precizie extremă. Se accentuează în timpul anxietății, febrei, tireotoxicozei și utilizării medicamentelor adrenergice. Tremorul patologic apare în tirotoxicoză, hipoglicemie, sindrom Cushing, sevraj de alcool, ingestia de droguri și mai multe afecțiuni neurologice.

Droguri/Toxine care provoacă tremor

• Agoniști adrenergici	• Neuroleptice
• Acidul valproic	• Nicotină
• Lamotrigină	• Teofilina
• Litiu	• Inhibitor de monoaminooxidază
• Antidepresive triciclice	• Ciclosporină A
• Antihistaminice	• Sevrajul de alcool
• Tiroxina	• Cofeină
• Nifedipină	• Corticosteroizi

- Tremorurile pot apărea în repaus (static) sau în mișcare (kineziogen sau acțiune). Tremor kineziogen sau tremor de acțiune este orice tremur care apare în timpul contracției voluntare a mușchilor. Poate fi de tip intenționat (cerebelos) sau postural

Odihnă sau tremur static

- Tremorul de repaus (tremurul static) este maxim în repaus și devine mai puțin proeminent sau dispare odată cu activitatea.
- Este de obicei observată în parkinsonism, unde poate fi de tipul pilulelor. Este adesea asociat cu bradikinezie și rigiditate.

Tremor postural

- Tremorul este maxim atunci când postura membrilor este menținută activ împotriva gravitației.
- Este redusă de odihnă și nu este îmbunătățită semnificativ în timpul mișcărilor voluntare către o țintă.
- Apare adesea din cauza factorilor toxici și metabolici sau a stresului la care debutul este relativ acut.
- Debutul insidios al tremorului postural indică un tremor esențial benign sau familial. Afectează mâinile în aproape toate cazurile și afectează frecvent capul, fața/maxilarul, vocea, limba și membrele inferioare. Etanolul este surprinzător de eficient în a inversa temporar tremorul esențial.
- Cele două medicamente cel mai des utilizate sunt p-blocante neselective (de exemplu, propranololul) și primidona. Alte medicamente sunt topiramatul, gabapentina și alprazolamul. Injecțiile intramusculare cu toxină botulină de tip A în mușchii intrinseci ai mâinii pot fi luate în considerare în cazurile rezistente din punct de vedere medical. În cele din urmă, stimularea profundă a creierului în nucleul ventral intermediar al talamusului este eficientă la peste 90% dintre pacienți.

Tremor de intenție

- Tremorul de intenție este un semn cerebelos.
- Tremorul clasic de intenție este produs de leziuni la nivelul cerebelului sau a căii brachium conjunctivum de la nucleii cerebelosi profundi (dențiți, globosi și emboliformi) până la talamusul ventrolateral contralateral. Accidentul vascular cerebral, scleroza multiplă și tumora pot afecta cerebelul și căile cerebeloase provocând tremor. Toxicitatea medicamentului (de exemplu fenitoina, valproatul de sodiu și amiodarona) este o altă cauză importantă de exclus.
- Este provocată de o mișcare voluntară și văzută ca o oscilație ritmică dintr-o parte în alta, pe măsură ce membrul ajunge mai aproape de țintă și se oprește la finalizarea mișcării intenționate.
- Mușchii proximali ai membrilor sunt de obicei implicați mai mult decât cei distali.
- Identificat clinic în timpul testelor deget-nas sau călcâi-genunchi.

Î. Care sunt diferitele semne în bolile cerebeloase.

- **Disinergie:** Dificultate în efectuarea mișcărilor complexe care duc la ruperea unui act în componentele sale.
- **Disdiadocochinezie:** Incapacitatea de a efectua mișcări alternate lin și rapid (de exemplu, cereți pacientului să bată palma unei mâini cu degetele celeilalte, apoi să răstoarne rapid degetele și să bată palma cu dosul acestora, în mod repetat sau să solicite pacientului să supineze și să pronaze rapid mâinile).
- **Dismetrie:** Pierderea capacității de a judeca distanța, viteza sau puterea mișcării. Acțiunea poate fi oprită înainte ca ținta să fie atinsă sau pacientul să depășească ținta dorită (îndreptarea trecutului în timpul testului deget-nas).
- **Tremor de intenție:** discutat mai sus.

- **Fenomenul de rebound:** Incapacitatea de a opri mișcarea unei părți a corpului atunci când este eliberată brusc după rezistență activă (de exemplu, atunci când pacientului i se cere să își îndoaie cotul împotriva rezistenței medicului, iar apoi medicul eliberează brusc brațul pacientului, pacientul poate să-și lovească fața cu mâna).
- **Hipotonie:** tonusul mușchilor este redus pe partea laterală a leziunii.
- **Convulsii pendulară:** Reflexele tind să fie mai puțin rapide și mai lente în creștere și scădere, producând smucitură pendulară la genunchi (trei sau mai multe balansări la genunchi atunci când reflexul genunchiului este provocat cu pacientul în poziție șezând și picioarele atârând de lângă pat).
- **Nistagmus:** nistagmus grosier, mai rău la privirea laterală a leziunii cu componentă rapidă spre partea afectată.
- **Titubare:** Oscilație ritmică a capului pe corp sau a corpului însuși. Din această cauză, pacientul poate să nu stea sau să stea în picioare și să fie înalt pe spate.
- **Ataxia mersului:** pacientul se rulează dintr-o parte în alta, cu tendința de a cădea pe partea leziunii. Nu poate merge pe o linie (mers în tandem afectat). Dacă i se cere să meargă în jurul unui scaun, pacientul se leagănă pe partea laterală a leziunii.
- **Tulburări de vorbire:** scanare (necoordonare a limbii) sau vorbire staccato (necoordonare a laringelui) din cauza necoordonării mușchilor articulației. În vorbirea staccato, fiecare silabă este rostită separat. La scanarea vorbirii, silabele cuvintelor sunt separate prin pauze.

Î. Scrieți o scurtă notă despre ataxiile cerebeloase.

- Cuprind un spectru larg de tulburări neurologice cu ataxia ca simptom principal.
- Ataxia rezultă din implicarea structurilor cerebeloase, sau dintr-o combinație de leziuni cerebeloase și extracerebeloase, în special din cauza implicării trunchiului cerebral sau a implicării senzoriale.

Clasificare

Ataxii dobândite sau sporadice

- Atrofie multiplă a sistemelor (MSA)
- Accident vascular cerebral (infarct, hemoragie)
- Ataxii induse de toxine:
 - Etanol
 - Medicamente (antiepileptice, litiu, antineoplazice, ciclosporină, metronidazol)
 - Metale grele
 - Solvenți
- Mediat imun:
 - Scleroza multiplă
 - Ataxie cerebeloasă cu anticorpi anti-glutamic acid decarboxilază (GAD).
 - Sindromul Miller-Fisher
 - Lupus eritematos sistemic
 - Sindrom paraneoplazic (cancer pulmonar cu celule mici, cancer mamar sau ovarian și limfom)
- Boli infecțioase/parainfecțioase:
 - Abcesul cerebelos
 - Varicelă
- Traumatic
- Tulburare neoplazică:
 - Tumora cerebeloasă
 - Boala metastatică
- Hipotiroidismul
- malformatii Chiari

Ataxii ereditare

- Ataxiile cerebeloase autosomal dominante:
 - Ataxiile spinocerebeloase
 - Ataxii episodice
 - Ataxiile cerebeloase autosomal recesive:
 - ataxia Friedreich
 - Abetalipoproteinemie
 - Ataxie telangiectazie
-

Ataxiile cerebeloase ereditare

- Un grup eterogen de tulburări neurologice, caracterizate prin dezechilibru, mers progresiv și necoordonare a membrelor, disartrie și tulburări ale mișcărilor oculare. Caracteristicile neurologice și sistemice suplimentare sunt de obicei prezente la acești pacienți.

Ataxiile spinocerebeloase

- Autozomal dominant.
- Tulburări progresive în care cerebelul degenează lent, adesea însoțite de modificări degenerative ale trunchiului cerebral și ale altor părți ale SNC și, mai rar, ale sistemului nervos periferic.
- Mai multe tipuri de ataxii spinocerebeloase (SCA); SCA1 este cel mai comun tip.
- Ataxia este de obicei de tip cerebelos, dar în unele SCA predomină sau o ataxie senzorială puternică.
- Pacienții cu SCA1 suferă de un sindrom cerebelos progresiv cu ataxie a mersului și a poziției, ataxie a mișcărilor membrelor, disartrie și anomalii oculomotorii cerebeloase.
- Semne suplimentare non-cerebeloase la majoritatea pacienților.
- Aproximativ jumătate dintre pacienți prezintă pareză supranucleară sau nucleară a privirii și/sau încetinirea saccadelor.

- Semne ale tractului piramidal cu spasticitate, răspunsuri plantare extensoare, hiperreflexie, scăderea simțului vibrațiilor și disfagiei , de asemenea, frecvente.

Ataxia Friedreich

- Autosomal recesiv.
- Debutul este precoce; apare de obicei la copii cu vârsta cuprinsă între 8-15 ani și aproape întotdeauna apare înainte de vârsta de 25 de ani.
- Ataxie progresivă a mersului și a membrelor, dis artria , absența reflexelor tendinoase profunde, pierderea poziției articulațiilor și a simțurilor vibrațiilor și slăbiciune piramidală cu extensori plantari.
- Ataxia este cauzată atât de implicarea coloanei posterioare, cât și de implicarea tractului spinocerebelos.
- Cardiomiopatie hipertrofică la mulți pacienți.
- Neuropatia senzorială axonală, pierderea distală, scolioza, surditatea senzorieurală, atrofia optică și diabetul sunt caracteristici comune .

Î. Descrieți LCR normal la adulți.

• Culoare	Clar, transparent	• zahăr	40-70 mg (2/3 din glicemia aleatorie)
• Presiune	60-150 mm de LCR	• Celulele	0-5 (limfocite)
• Proteine	20-40 mg%		

Q. Clasificați meningita și enumerați cauzele acesteia.

Clasificare

1. Bacterial meningitis

- Common organisms:
 - *Streptococcus pneumoniae* (30-50%)
 - *Neisseria meningitidis* (10-35%)
 - *Haemophilus influenzae* type B (1-3%)
- Uncommon organisms:
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Staphylococcus epidermidis* Group B streptococci
 - *E.coli Klebsiella Proteus* spp.
 - *Citrobacter* spp. *Pseudomonas* spp.
 - Listeria monocytogenes*

2. Tuberculous meningitis (TBM)

- *Mycobacterium tuberculosis*

3. Viral meningitis (aseptic meningitis)

- Enteroviruses (*Coxsackie*, poliovirus)
- Arboviruses
- HIV
- Herpes simplex-2
- Mumps virus

4. Spirochaetal

- Leptospirosis
- Lyme disease
- Syphilis

5. Rickettsial

- Typhus fever

6. Protozoal

- *Naegleria*

7. Fungal

- Cryptococcosis

8. Sarcoidosis

9. Malignant disease

- Leukaemic meningitis

10. Subarachnoid haemorrhage (SAH) (causes meningismus)

11. Other non-infectious causes (see

- Alte cauze neinfecțioase includ următoarele:
 - Vasculita
 - Vasculita primară a sistemului nervos central
 - Sindromul Churg-Strauss
 - granulomatoza Wegener

- Boala țesutului conjunctiv
 - Lupus eritematos sistemic
 - Artrita reumatoidă
 - sindromul Sjogren

Q. Discutați despre etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul meningitei piogene. Sin: meningită bacteriană acută (ABM).

Etiologie

- Discutate în caseta de mai sus.

Introducere

- Meningita bacteriană acută este o inflamație a leptomeningelor (arahnoid și pia) și a lichidului care se află în spațiul pe care îl închide și, de asemenea, în ventriculii creierului. Deoarece spațiul subarahnoidian este continuu în jurul creierului, măduvei spinării și nervilor optici, un agent infecțios care câștigă intrare în orice parte a acestuia se poate extinde imediat în tot, chiar și în cele mai îndepărtate adâncituri. Prin urmare, meningita este întotdeauna cerebrospinală. De asemenea, ajunge la ventriculi, fie direct, fie prin reflux prin foramele bazale ale lui Magendie și Luschka.
- Meningita poate fi meningita acută (cu debut de la ore la zile) sau meningita cronică (sindromul care persista mai mult de 4 săptămâni). Meningita piogenă parțial tratată se poate prezenta cu meningită cronică.
- Inflamația meningelor se extinde uneori în parenchim, rezultând simptome și semne de implicare cerebrală sau a măduvei spinării, adesea denumite meningoencefalită sau meningoencefalomielită.
- *N. meningitidis* sunt diplococi aerobi Gram negativi, în formă de fasole. Majoritatea infecțiilor sunt cauzate de organisme aparținând serogrupurilor A, B, C, Y și W-135. Serogrupurile A și C predomină în toată Asia, inclusiv în India. Mucoasa nazoro-faringiană umană este singurul rezervor natural de *N. meningitidis*. Meningococii sunt transferați de la o persoană la alta prin contact direct sau prin picături.

Factori predispozanți

Meningita pneumococică

- | | |
|-----------------------|---|
| • Acute otitis media | Deficit de imunoglobuline de mielom multiplu Splenectomie |
| • Mastoiditis | Transplantul renal |
| • Pneumonia | Transplant de măduvă osoasă Alcoolism cronic |
| • Diabetes mellitus | |
| • Recent head injury | |
| • Sickle-cell disease | |
| • Hodgkin's lymphoma | <i>H. influenzae</i> Meningita |

- | | |
|--|------------------|
| • Defecte anatomice cum ar fi tractul sinusal dermic și fractura veche a craniului | • Diabet zaharat |
| • Anormalitate a apărării imune | • Alcoolism |

N. meningitidis Meningita

- *N. meningitidis* apare mai des la pacienții cu tulburări de imunodeficiență subiacente și cu deficiență a oricăreia dintre componentele complementului.

Listeria monocytogenes Meningita

- A devenit un agent patogen important, mai ales la vârstnici, debili și cei care sunt imunodeprimați (transplant, terapie cancerului și tulburări ale țesutului conjunctiv). Alcoolismul și steroizii în doze mari predispun la acest lucru. Infecția se dobândește prin ingerarea alimentelor contaminate cu acest organism. Rata mortalității este foarte mare.

Alții

- Procedurile neurochirurgicale sunt urmate de meningita *S. aureus*. Meningita cu *S. epidermidis* urmează infecțiilor de șunt ventricular cerebral.

Patogeneza

- Toate cele trei organisme importante sunt locuitori normali ai nazofaringelui. Infecțiile virale anterioare ale tractului respirator superior sau ale plămânilor predispun pacientul la invazia fluxului sanguin, care este calea obișnuită prin care bacteriile ajung la meninge. Odată transmise prin sânge, pneumococul, meningococul și *H. influenzae* au o predilecție pentru meninge. Răspândirea transnazală prin placa cribriformă în spațiul subarahnoidian poate fi importantă.
- Perturbarea barierei sânge-LCR prin traumatisme, endotoxina circulantă sau o infecție virală inițială a meningelor facilitează, de asemenea, intrarea bacteriilor în spațiul subarahnoidian.
- Un eveniment critic după invazie este reacția inflamatorie produsă de bacteriile invadatoare. Acest lucru are ca rezultat producerea mai multor citokine, dintre care cele mai importante sunt interleukina-1 și factorul de necroză tumorală. Multe dintre manifestările și complicațiile neurologice ale meningitei bacteriene se datorează mai degrabă răspunsului imun la agenții patogeni decât leziunii tisulare directe induse de patogeni. Acest factor este important în tratamentul meningitei bacteriene acute (vezi tratamentul).

Caracteristici clinice

- Febra, durerile de cap și vărsăturile sunt caracteristicile cardinale.
- Crize convulsive, afectarea conștienței, fotofobie, înțepenia gâtului și a spatelui înțepenit.
- Sunt documentate trei modele de debut:
 - Debut fulminant - pacientul se îmbolnăvește grav în 24 de ore, fără infecții ale tractului respirator anterioare (25%).
 - Meningita se dezvoltă pe parcursul a 1-7 zile și se asociază cu simptome respiratorii (50%).
 - Simptome meningeale după 1-3 săptămâni de simptome respiratorii (20%).
- La pacienții vârstnici, imunocompromiși și debilitați, semnele clasice de meningită pot fi minime, unde pot apărea febră de grad scăzut și modificări ale stării psihice fără dureri de cap sau rigiditate a gâtului.
- Meningita meningococică apare de obicei ca focare. Evoluția este extrem de rapidă și debutul este însoțit de erupții cutanate petehiale sau purpurice, echimoze mari și lividitate a pielii părților inferioare ale corpului. Poate apărea colapsul circulator.
- Meningita pneumococică este de obicei precedată de o infecție la plămâni, urechi sau sinusuri. Valvele cardiace pot fi afectate.
- *H. influenzae* urmează infecțiile tractului respirator superior și infecțiile urechii la tineri.

Semne de iritație meningeală

- Rigiditatea gâtului (rigiditatea gâtului)—Examinatorul nu poate pune bărbia pacientului pe piept prin flexia pasivă a gâtului (din cauza spasmului muscular al gâtului).
- Semnul lui Kernig - Dacă coapsa pacientului este îndoită la 90 ° față de abdomen, este imposibil să îndreptați genunchiul la mai mult de 135 ° pasiv din cauza spasmului ischio-jambierii. Această manevră întinde rădăcinile nervului sciatic care sunt inflamate la ieșirile lor din teca spinală.
- Semnul gâtului lui Brudzinski — Cu pacientul în decubit dorsal, medicul pune o mână în spatele capului pacientului și pune cealaltă mână pe pieptul pacientului. Apoi, medicul ridică capul pacientului (cu mâna în spatele capului), în timp ce mâna de pe piept îl reține pe pacient și îl împiedică să se ridice. Flexia automată a ambelor picioare la șold și genunchi este un semn pozitiv.
- Semnul piciorului lui Brudzinski — La flexarea pasivă a unui membru inferior, celălalt picior este flexat automat.

Investigații

- Leucocite totale crescute, leucocitoză polimorfonucleară și VSH crescut.
- Studiile lichidului cefalorahidian prezentate în casetă.

-
- Aspectul este tulbure
 - Presiunea este crescută peste 180 mm H₂O
 - Numărul de celule este crescut, variind de la 5000 la 20.000/ml, predomină leucocitele neutrofile
 - Nivelul de proteine este crescut (mai mult de 45 mg/dL)
 - Nivelul zahărului este scăzut (mai puțin de 40 mg/dL sau mai puțin de 40% din glicemia)
 - Colorația Gram a sedimentului de LCR poate arăta meningococii ca diplococi Gram negativi, în formă de rinichi, intracelulari (în interiorul neutrofilelor) și pneumococii ca diplococi Gram pozitivi
 - Cultura LCR crește agentul patogen în 70-80% din cazuri
 - Măsurarea antigenului bacterian în LCR (testul de aglutinare latex)
 - Testul de lizat de amebocite *Limulus* detectează endotoxina Gram-negativă în LCR și este foarte sensibil
-

- Hiponatremie datorată **SIADH**.
- Ureea din sânge este crescută din cauza deshidratării.
- Hemocultura poate fi pozitivă pentru *H. influenzae*, meningococi sau pneumococi.
- Cultura de puroi din urechea medie sau sinusuri.
- Biopsia leziunilor cutanate (dacă sunt prezente) pentru a demonstra meningococul.
- Radiografie:
 - Radiografie de torace pentru pneumonie și abces pulmonar
 - Radiografia craniului pentru osteomielita cronică și fractură
 - Radiografia sinusurilor paranazale pentru sinuzită
 - Radiografia mastoidelor pentru mastoidită
- Scanarea CT poate detecta semne de cerebrită, ocluzie vasculară, encefalomalacie, hidrocefalie, abces cerebral sau empiem subdural. Cea mai frecventă constatare CT este creșterea contrastului meningelor.

Notă: O puncție lombară este sigură la pacienții cu suspiciune de meningită, care sunt conștienți și nu au edem papilar sau deficite focale. În astfel de cazuri, puncția lombară poate fi efectuată fără scanare CT. Factorii de risc pentru ICP crescute includ convulsii nou-aparițate, pacientul imunocompromis, scăderea nivelului de vigilență, edem papilar sau semne neurologice focale. La acești pacienți trebuie efectuată o CT înainte de a efectua o puncție lombară. Cu toate acestea, dacă este necesară o scanare CT pentru a exclude o altă cauză, pacientul trebuie să primească o doză de antibiotice și steroizi înainte de scanare CT.

Tratament

- Managementul inițial include protecția și oxigenarea căilor respiratorii, resuscitarea volumului, prevenirea hipoglicemiei, controlul convulsiilor, reducerea hipertermiei și măsuri pentru reducerea ICP și menținerea CBF. Ultimele măsuri includ ridicarea capului, restricția de lichide, manitol și hiperventilație.

Antibiotice

- Antibioticele trebuie administrate imediat la pacienții cu suspiciune de meningită. Nu trebuie să așteptați rezultatele puncției lombare sau scanării CT a creierului înainte de a administra antibiotice.
- Durata tratamentului este de 10-14 zile.

Terapia cu antibiotice empirică pentru meningita bacteriană

Grupa de varsta	Organisme probabile	Tratament empiric (doza/zi)
• Nou-născuții	<i>E. coli</i> , streptococi 13-hemolitici, <i>Listeria</i>	Ampicilină (100-150 mg/kg) plus cefotaximă (50 mg/kg) sau ceftriaxonă (50-100 mg/kg)
• Copii (<12 ani)	<i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Ceftriaxonă (sau cefotaximă) plus vancomicină (40 mg/kg)
• Adulți	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Ceftriaxonă (sau cefotaximă) plus vancomicină (40 mg/kg)
• Vârstnici sau imunocompromis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Listeria</i> , organisme Gram-negative	Ampicilină plus ceftriaxonă sau cefotaximă sau ceftazidimă plus vancomicină

- Ceftriaxona este medicamentul de elecție la orice pacient cu meningită acută atunci când este necesar un tratament empiric sau s-a constatat că agentul etiologic este unul dintre acești trei agenți patogeni comuni. Cu toate acestea, mulți dintre pneumococi rezistenți la penicilină au susceptibilitate redusă la cefalosporine de generația a treia; prin urmare, managementul empiric al ingitei bărbaților ar trebui să includă vancomicină plus cefotaximă sau ceftriaxonă.
- Pentru copiii cu vârsta mai mică de 1 lună, luați în considerare adăugarea de vancomicină la combinația obișnuită de antibiotice de cefalosporină cu spectru larg și ampicilină.
- La pacienții cu imunitatea mediată celular afectată (cum ar fi HIV, limfomul, utilizarea de corticosteroizi sau chimioterapia citotoxică) există un risc crescut pentru *L. monocytogenes* și bacili Gram negativi. Ampicilină și ceftazi dime (sau ceftriaxonă sau cefotaximă) trebuie utilizate pentru a asigura acoperirea acestora, în plus față de vancomicina pentru *S. pneumoniae*.

Meningita pneumococică și meningococică

- Penicilina G, 20-24 milioane de unități/zi în patru până la șase doze divizate IV timp de 10 zile.
- Cloramfenicol 4-6 g/zi în doze divizate IV.

***H. inf l uenzae* Meningita**

- Ampicilină 8-12 g/zi în doze divizate plus cloramfenicol 3-4 g/zi în doze divizate, ambele IV.

Steroidi

- În ciuda antibioticelor, la pacienții cu meningită pot apărea complicații grave. S-a descoperit că corticosteroizii reduc incidența tulburărilor de auz la copiii cu meningită *H. influenzae*. De asemenea, s-au dovedit a fi utile la adulții cu meningită pneumococică. Deoarece este adesea dificil să distingem pacienții care au meningită bacteriană de cei cu meningită virală în camera de urgență și deoarece datele indică că este de preferat să se administreze dexametazonă înainte de inițierea terapiei cu antibiotice, majoritatea pacienților cu suspiciune de meningită ar trebui să primească steroizi chiar în camera de urgență.
- Dexametazona se administrează în doză de 0,15 mg/kg la fiecare 6 ore timp de 4 zile.
- Dexametazona adjuvantă nu trebuie utilizată la pacienții care au primit deja terapie antimicrobiană.

Complicații

- Aproximativ 50% dintre adulții cu meningită dezvoltă complicații ale SNC, inclusiv implicarea cerebrovasculară, paralizii ale nervilor cranieni, deficite neurologice focale, edem cerebral și hidrocefalie.
- Pneumonia și otita medie sunt frecvent întâlnite la pacienții cu meningită.
- Complicațiile sistemice includ șocul septic, sindromul de detresă respiratorie acută și coagularea intravasculară diseminată.

Profilaxie

***N. meningitidis* Meningita**

- Indicații: Chimioprofilaxia este indicată în contactul apropiat cu pacienții cu meningita *N. meningitidis*. Administrați-l cât mai curând posibil, de preferință în 24 de ore.
- Regimuri de chimioprofilaxie:
 - Rifampicină 10 mg/kg de două ori pe zi timp de 2 zile. Este eficient în aproximativ 95% din cazuri.
 - Ceftriaxonă 125 mg intramuscular dacă vârsta este mai mică de 15 ani, în caz contrar 250 mg. Are o eficacitate de 97%.
 - Ciprofloxacina 500 mg oral (doză unică) este de asemenea eficientă.
- Vaccin:
 - Sunt disponibile vaccinul polizaharidic cvadivalent care oferă protecție împotriva serogrupurilor A, C, Y și W-135 și vaccinurile polizaharidice bivalente (A și C).
 - Vaccinarea, atât pentru adulți, cât și pentru copiii mai mari de 2 ani, se realizează prin administrarea subcutanată a unei doze unice de 0,5 ml.

***H. influenzae* Meningita**

- Indicații: Profilaxia meningitei cauzate de *H. influenzae* tip B este recomandată tuturor persoanelor de contact casnice când cel puțin un contact are mai puțin de 4 ani.
- Regimul de chimioprofilaxie:
 - Rifampicina este administrată pentru profilaxie, deși eficacitatea sa nu este clară.

Î. Ce se înțelege prin meningita Mollaret?

- Un sindrom de meningită aseptică recurentă, autolimitată, caracterizat prin monocite mari atipice (celule Mollaret) în LCR.
- Cauza nu este cunoscută, dar se poate datora unor infecții virale.
- Se caracterizează prin episoade repetate autolimitante de febră, meningism și cefalee severă (de obicei de 2-5 zile) separate prin intervale fără simptome.
- Cel mai frecvent agent etiologic este herpesul simplex-2.
- Diagnosticul poate fi făcut prin testarea PCR pentru ADN-ul HSV în LCR.

Î. Scrieți o scurtă notă despre meningita aseptică.

- Meningita aseptică este o inflamație a meningelor cu pleocitoză limfocitară a LCR și fără o cauză aparentă după colorațiile și culturile de rutină ale LCR. În mod obișnuit, nu provoacă implicarea parenchimală notabilă a creierului (encefalită) sau a măduvei spinării (mielita). Are un curs clinic mai benign în comparație cu meningita bacteriană, cefalita meningoemică sau encefalomielita.
- Virusurile (de exemplu virusul herpes simplex, virusul varicela zoster, HIV și enterovirusurile) sunt cauza cea mai frecventă. Alte cauze pot fi infecțioase (rickettsii, spirochete, paraziți etc.) și neinfecțioase (reacții la vaccin – rabie, pertussis; medicamente – azatioprină, carbamazepină, ciprofloxacina, izoniazidă, naproxen, ibuprofen etc.; afecțiuni maligne – limfoame, leucemii, reacții la sarcoidoză; medicamente intratecale etc.).
- Unele pot fi asimptomatice, dar cu anomalii ale LCR.
- Simptomele includ febră, dureri de cap, vărsături și semne meningeale.
- LCR prezintă o presiune ușor sau semnificativ crescută și prezența de la 10 până la > 1000 de limfocite/pL. Ocazional, câteva neutrofile apar în primele ore de meningită virală. Glicemia LCR este normală, iar proteina LCR este normală sau ușor crescută. LCR poate fi, de asemenea, trimis pentru cultură virală, PCR virală și anticorpi specifici virusului.
- Meningita aseptică virală este de obicei autolimitată.
- Tratamentul este simptomatic.

Î. Enumerați cauzele rigidității gâtului.

- | | |
|------------------------|--|
| • Meningita | • Traumatisme la nivelul gâtului (fractură, luxație a coloanei cervicale, entorsă, ruptură de ligament etc.) |
| • Meningismul | • Tetanus |
| • Meningita leucemică | • Ruptura abcesului intracerebral în spațiul subarahnoidian |
| • SAH | • Persoane în vârstă |
| • Spondiloza cervicală | |

- Termenul „meningism” se referă la simptomele care le imită pe cele ale meningitei, dar fără inflamarea meningelor.

Q. Descrieți cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile, diagnosticul diferențial și sechelele encefalitei virale.

- Encefalita este o inflamație non-supurativă a creierului cauzată de un proces inflamator.
- Procesul inflamator poate implica și măduva spinării (encefalomielita).

Virusii care cauzează encefalită

- | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| • Enterovirusuri | • Arbovirusuri |
| • Herpes simplex (de obicei tip 1) | • Virusul rabiei |
| • Virusul oreionului | • Virusul SIDA |
| • Virusul gripal | • Virusul coriomeningitei limfocitare |
| • Virusul encefalitei japoneze | |

- Cel mai frecvent virus responsabil de epidemiile pe scară largă în India este virusul encefalită B japoneze. Este răspândit de țânțarul *Culex tritaeniorhynchus* care se hrănește extensiv în ecosistemul de orez. Porcii acționează ca gazde amplificatoare. Oamenii sunt incidentali ciclului de transmitere.
- La adulții imunocompetenți, >90% din cazurile de encefalită herpes simplex (HSE) rezultă din infecția cu HSV-1, restul din cauza infecției cu HSV-2. Mai mult de două treimi din cazurile de encefalită cauzate de HSV-1 par să rezulte din reactivarea HSV-1 latent endogen la indivizii expuși anterior virusului.
- Virusul gripal este o cauză importantă a encefalitei, observată mai ales la copii.

Caracteristici clinice

- Se caracterizează clinic prin asociere de encefalopatie, deficite focale, convulsii și febră.
- Encefalita virală este adesea precedată de caracteristici nespecifice (febră, mialgii și artralгии).

- Debutul este acut cu febră și cefalee, asemănător cu meningita acută, dar cu caracteristici însoțitoare de afectare cerebrală. Caracteristicile cerebrale includ grad variabil de modificare a conștiinței, confuzie, dezorientare, modificări mentale precum delir, agitație, halucinații cu semne focale precum hemiplegie, afazie, deficite ale nervilor cranieni și mișcări involuntare. Convulsiile și creșterea ICP sunt frecvente. Mulți prezintă semne de iritație meningeală. Semne clinice specifice pot apărea în funcție de un anumit virus, de exemplu, virusul rabiei afectează predominant trunchiul cerebral și sistemul limbic la începutul cursului. Virusul herpes simplex are afinitatea de a implica lobii temporali și frontali.
- Mielita asociată poate duce la paralizia flască, asimetrică a membrilor, împreună cu modificări senzoriale și implicarea vezicii urinare. Acesta trebuie diferențiat de abcesul epidural acut.
- Caracteristicile suplimentare observate în special în encefalita japoneză includ sindromul parkinsonian cu facies asemănător unei măști, tremor, rigiditate a roții dințate și mișcări coreoatetoide.

Encefalita virală herpes simplex

- Este important să bănuieți această afecțiune, deoarece este potențial tratabilă.
- Deși nu există caracteristici clinice care să fie patognomonice pentru HSVE, predilecția virusului pentru lobii temporali și orbitofrontali are ca rezultat un tablou clinic caracteristic care ar trebui să alerteze clinicianul asupra afecțiunii. Un istoric de 1 până la 4 zile de cefalee și febră în creștere treptată este urmat de alterarea conștiinței, pierderea memoriei, modificări de personalitate, confuzie, dezorientare și halucinații olfactive. Semne neurologice focale, cum ar fi hemipareză, afazie, convulsii focale sau generalizate și semne de iritație meningeală pot fi, de asemenea, prezente.

Investigații

- Scanarea CT este de obicei normală în encefalită. În HSE, poate prezenta zone de atenuare scăzută, în special în lobii temporali cu edem înconjurător. În encefalita japoneză, leziunile la nivelul talamusului sunt frecvente.
- Lichidul cefalorahidian:
 - Clar.
 - Presiune crescută.
 - Nivelurile de proteine sunt ușor crescute (70-700 mg/dL; valori >800 mg/dL rar observate).
 - Zaharul este normal sau ușor redus.
 - Numărul de celule este crescut (de obicei 5-500/mm³) și este limfocitar. RBS sunt frecvente în encefalita herpes simplex.
 - Anticorpii împotriva virusului specific în titruri în creștere sunt observați dacă se fac examinări în serie. Este inutil pentru un diagnostic imediat. Anticorpii IgM sunt importanți pentru diagnosticul precoce.
 - PCR a LCR este metoda de diagnostic de alegere pentru encefalita virală, inclusiv HSE, iar terapia trebuie instituită până la rezultatele PCR.
- EEG și **RMN-ul** creierului sunt importante la pacienții cu suspiciune de encefalită herpetică. În JE, imaginile ponderate T2 arată semnal crescut în regiunea talamică la majoritatea pacienților. Leziunile hemoragice se întâlnesc la 70% dintre pacienți; leziuni similare sunt mai rar întâlnite pe cortex, mesencefal, cerebel și măduva spinării.
- Biopsie cerebrală la pacienți selectați.

Diagnostic diferențial

- Encefalita virală trebuie diferențiată de encefalopatiile metabolice acute, encefalomielita post-infecțioasă, infecțiile bacteriene sau tuberculoase ale creierului și accidentul vascular cerebral. Acest lucru este posibil de la examenul clinic, scanarea CT, evaluarea LCR și biochimia sângelui.

Encefalomielita post-infecțioasă

- Indică encefalită care urmează unei boli virale fără invazia virală reală a SNC sau după administrarea unor vaccinuri. Se crede că se datorează reacției de hipersensibilitate la proteinele virale sau vaccinale care are ca rezultat demielinizare.
- Vaccinul antirabic (vaccinul Semple) și infecția cu rujeolă sunt cele mai frecvente cauze ale encefalitei post-infecțioase.
- Sunt descrise două forme: encefalomielita acută diseminată (ADEM) și leucoencefalita hemoragică acută (AHLE).

Encefalomielita acută diseminată (ADEM)

- Pacientul dezvoltă un proces inflamator demielinizant multifocal (encefalomielita acută diseminată – ADEM) după 1-3 săptămâni după infecție sau vaccinare. Infecția anterioară este de obicei o infecție benignă a tractului respirator superior sau o boală febrilă nespecifică. Infecțiile precedente constau în principal din diferite infecții virale

(rujeolă, varicelă și rubeolă), streptococi hemolitici de grup A 13 și bacterii intracelulare precum *Mycoplasma pneumoniae*.

- Acest proces implică nervii cranieni (de exemplu, nervul optic), creierul, trunchiul cerebral și măduva spinării.
- ADEM pare să rezulte dintr-un atac mediat imun împotriva unui antigen sau antigene prezenți în mielina creierului.
- Caracterizat prin debut acut (deficit neurologic maxim atins în câteva ore până la zile de la debut) al semnelor neurologice focale și encefalopatie (dovezi timpurii sub formă de tulburări comportamentale, delir și fluctuații de vigilență). Alte caracteristici includ febră și convulsii.
- Caracteristicile cheie care ajută la diferențierea ADEM de encefalită includ antecedentele de vaccinare sau o boală prodromală în săptămânile premergătoare semnelor și simptomelor neurologice. În ADEM, demielinizarea care implică nervul optic sau măduva spinării poate duce la pierderea vizuală monoculară, simptome de disfuncție a măduvei spinării (paraplegie sau tetraplegie cu abolirea reflexelor tendinoase profunde și retenție acută de urină) sau poliradiculoneuropatie acută, care sunt în general rare în encefalita acută.
- RMN-ul în ADEM arată de obicei leziuni multifocale cu predilecție pentru substanța albă atât în emisfere, cât și în zonele infratentoriale, în timp ce encefalita acută produce de obicei leziuni care implică atât substanța cenușie, cât și cea albă.
- Profilurile LCR sunt similare în ADEM și encefalita virală acută. Benzile oligoclonale ar trebui căutate la pacienții cu un presupus diagnostic ADEM, deoarece scleroza multiplă se poate prezenta cu caracteristici similare.
- Tratamentul este de obicei cu doze mari de corticosteroizi intravenosi singuri sau împreună cu alte terapii imunomodulatoare, inclusiv imunoglobulină intravenoasă sau schimb de plasmă.

Leucoencefalită acută hemoragică (AHLE)

- Spre deosebire de ADEM, AHLE are un curs fulminant cu leziuni hemoragice de substanță albă.
- Debutul este acut, cu febră, comă, convulsii și semne neurologice focale.
- Presiunea de deschidere a LCR este de obicei crescută, iar analiza arată o pleocitoză limfocitară și până la 1000 de globule roșii/ cu niveluri crescute de proteine, variind de la 100 la 300 mg/dL.
- **RMN-ul** arată hiperintensități larg răspândite în substanța albă atât pe imaginile ponderate T1 cât și T2.

management

- Trebuie luate măsuri generale de îngrijire a pacientului inconștient. Anticonvulsivantele sunt adesea necesare. Edemul cerebral este cel mai bine controlat cu dexametazonă 4 mg la 6 ore.
- Encefalita herpes simplex răspunde bine la aciclovir (10 mg/kg IV 8 ore timp de 14-21 zile), dacă este instituită devreme. Deoarece medicamentul este sigur, acesta poate fi administrat tuturor pacienților cu diagnostic de encefalită virală, deoarece diagnosticul specific este pus doar mai târziu sau este imposibil. Cu toate acestea, medicamentul este prea scump. De asemenea, poate produce insuficiență renală.
- Oseltamivir în encefalita asociată gripei.

Prognoză

- Foarte variabil. În epidemiile mari se observă o mortalitate ridicată. Mulți pot rămâne cu deficit rezidual, cum ar fi demența, deficitele focale și epilepsia. Alte sechele includ semne cerebeloase și extrapyramidal, deformări de flexie ale brațelor, hiperextensie a picioarelor, tulburări de limbaj, dificultăți de învățare și probleme de comportament. Mulți se recuperează complet dacă boala este ușoară.

Vaccinuri

- Sunt disponibile două vaccinuri împotriva encefalitei japoneze: un vaccin inactivat derivat din creierul de șoarece și un vaccin viu atenuat (produs în celule de rinichi de hamster sau celule Vero).
- Vaccinul derivat din creierul șoarecelui poate produce reacții alergice locale și sistemice. Ocazional, poate produce simptome neurologice moderate până la severe, inclusiv encefalită, convulsii, tulburări de mers și parkinsonism.

Q. Descrieți etiologia, caracteristicile clinice, complicațiile și tratamentul herpesului zoster.

Etiologie

- Herpesul zoster este rezultatul reactivării virusului varicelo-zoster (VZV) aflat latent în ganglionul rădăcinii dorsale după - varicela la începutul vieții. Acest lucru poate apărea spontan sau cu imunosupresie de către alte boli, atunci când poate fi grav și răspândit (de exemplu, utilizarea de steroizi și infecția cu HIV).

Caracteristici clinice

- Simptomele și semnele au distribuție dermatomală. Dermatoamele de la T3 la L3 sunt cel mai frecvent implicate, deși nervii cranieni pot fi, de asemenea, implicați.

- Prima manifestare este durerea în dermatomul implicat.

- În 3--4 zile pielea devine roșie și apar vezicule. Veziculele se usucă într-o săptămână, lăsând cicatrici.
- Durerea, care este severă și arzătoare în natură, persistă atâta timp cât rămân veziculele.
- Herpesul peste față implică de obicei prima diviziune a nervului al V-lea și ocazional a nervului al treilea (sindromul Ramsay-Hunt).
- Unii indivizi pot prezenta doar simptome prodromale, fără a dezvolta niciodată erupția cutanată. Acest fenomen este cunoscut sub numele de „zoster sine herpete”.
- Implicarea sau diseminarea multidermatomală este observată la pacienții imunocompromiși.

Complicații

- Când nervul V este implicat, corneea este afectată. Dacă nu se acordă atenția corespunzătoare, acesta se poate deteriora permanent.
- Uneori, durerea persistă la nesfârșit chiar și după ce veziculele s-au uscat. Când durerea persistă chiar și după 4-6 săptămâni, se numește nevralgie postherpetică. Riscul de nevralgie postherpetică crește odată cu vârsta și aproape jumătate dintre pacienții peste 60 de ani care suferă de herpes zoster îl vor dezvolta, pacienții imunocompromiși fiind mai susceptibili.
- Alte complicații potențiale includ encefalita, mielita, meningita și paralizii ale nervilor periferici.

Diagnostic

- Diagnosticul este în principal clinic.
- Tehnica reacției în lanț a polimerazei (PCR) este testul de diagnostic cel mai sensibil și specific, deoarece poate detecta ADN-ul VZV în fluidul din veziculă. Poate fi folosit dacă diagnosticul nu este clar.

Tratament

- Idoxuridină 5% loțiune peste piele sau 0,1% soluție pentru instilarea corneei.
- Aciclovirul oral (800 mg de cinci ori pe zi), famciclovirul (500 mg de trei ori pe zi) și valaciclovirul (1 g de trei ori pe zi) sunt utile în stadiul incipient al bolii. De asemenea, reduc dezvoltarea nevralgiei postherpetice.
- Durerea este controlată cu analgezice.
- Lotiunea de calamina se aplică ca agent de netezire.
- Nevralgia postherpetică poate deveni foarte refractară, dar poate răspunde la carbamazepină sau amitriptilină sau gabapentin sau pregabalin.

Q. Discutați etiopatogenia, caracteristicile clinice, complicațiile și managementul meningitei tuberculoase (TBM).

Etiopatogeneza

- Meningita tuberculoasă (TBM) este o infecție cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Poate apărea ca parte a răspândirii hematogene pe scară largă a micobacteriilor la copii. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, apare prin reactivarea unui focar subpial al unei leziuni latente (focalizarea lui Rich).

Patologie

- Este implicat spațiul subarahnoidian din întreaga SNC. Cisternele bazale și fisura silviană sunt implicate maxim.
- Exsudatele groase acoperă baza creierului și tuberculii împrăștiați se găsesc în meninge. Acest lucru poate duce la - hidrocefalie comunicativă.
- Nervii cranieni în curs de dezvoltare sunt înghițiți de aceste exsudate asemănătoare gelatinei.
- Exudatele pot bloca, de asemenea, foramele Luschka și Magendie sau orice punct al căii LCR, rezultând hidrocefalie necomunicantă.
- Vasele de sânge de la bază prezintă modificări inflamatorii și pot provoca infarcte cerebrale.
- Exudatele pot, de asemenea, să înconjoare partea inferioară a măduvei spinării și cauda ecvină, ducând la radiculomielopatie tuberculoasă.

Caracteristici clinice

- Are un curs subacut sau cronic. Boala poate apărea la orice vârstă, dar copiii sunt de obicei afectați.
- La copii, manifestările precoce sunt lipsa de interes, starea de rău, febra, anorexia, retenția urinară și constipația.
- Simptomele clasice ale meningitei observate sunt febră, dureri de cap și vărsături care apar în decurs de câteva zile. Semnele includ rigiditatea gâtului și semnele pozitive Kernig și Brudzinski.
- În continuare, urmează paralizii de nervi cranieni (de obicei orbire, diplopie datorată oftalmoplegiei, paralizie facială și surditate) cu hemipareză sau paraplegie. Aceste deficite pot apărea brusc din cauza afectării vasculare.

- Caracteristicile ICP crescute din cauza hidrocefaliei vor duce la modificarea intelectului, alterarea conștienței, incontinență urinară și ataxie la mers.
- Convulsiile sunt frecvente.
- Pot apărea tulburări de mișcare precum coreea, hernibalism, atetoză, tremor generalizat, smucituri mioclonice și ataxie.
- Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) este o complicație frecventă care duce la hiponatremie.
- Dacă nu este tratat, pacientul intră în stare vegetativă și moare.
- Meningita spinală tuberculoasă se poate manifesta sub formă acută, subacută sau cronică. Cordonul dorsal pare să fie afectat cel mai frecvent, urmat de regiunile lombare și cervicale.
 - Tabloul clinic în meningita spinală primară se caracterizează adesea prin mielopatie, cu paralizie ascendentă progresivă, ducând în cele din urmă la meningită bazală și sechele asociate.
 - În unele cazuri cu debut acut, pacienții dezvoltă paraplegie acută cu deficit senzorial și retenție urinară.
 - Forma subacută este adesea dominată de mieloradiculopatie cu durere radiculară și paraplegie progresivă sau tetraplegie.
 - O formă cronică mai puțin virulentă ar putea imita o compresie foarte lent progresivă a măduvei spinării sau o arahnoidită nespecifică.

Diagnostic diferențial

- Meningită piogenă parțial tratată.
- Meningita criptococică (în special la pacienții HIV pozitivi).
- Meningita sifilitică.
- Alte infecții rare (de exemplu, Brucella și ciuperci).
- Meningita neoplazică (leucemie, limfom, metastaze și glucoza din LCR foarte scăzută).
- Diverse (de exemplu, LES, boala Behcet și sarcoidoză).

Investigații

Scanare CT și RMN

- Îmbunătățirea meningeală.
- Prezența exsudatelor.
- Hidrocefalie.
- Infarctele cerebrale.
- RMN- **ul cu gadoliniu** mai sensibil decât CT.

Constatări LCR în meningita tuberculoasă (TBM)

- Presiunea este crescută.
- De obicei clar, dar xantocromia sugerează blocarea fluxului LCR în canalul spinal.
- Se poate forma un cheag fin sau o pânză de păianjen lăsând LCR să stea ceva timp.
- Nivelurile de proteine sunt crescute (100-800 mg/dL). Niveluri foarte ridicate indică blocarea fluxului de LCR.
- Zahărul este scăzut (la mai puțin de 40% din glicemia).
- Numărul de celule este crescut și predominant limfocitar.
- Colorația Ziehl-Neelsen sau colorarea fluorescentă a coagulului poate prezenta micobacterii.
- Culturile sunt rareori pozitive și durează 6 săptămâni.
- de adenozină de amidon (ADA) sunt crescute; cu toate acestea, nu a fost definită nicio limită pentru a diferenția TBM de meningita piogenică.
- amplificare a acidului nucleic (NAAT) pe LCR — teste PCR pentru detectarea acizilor nucleici micobacterieni. Testul Xpert MTB/ RIF utilizează PCR în timp real.

Alte investigații

- Radiografie toracică - poate prezenta semne de tuberculoză pulmonară (veche sau activă) în 50% din cazuri.
- Testul Mantoux (folos mai rar).

Meningită piogenă parțial tratată versus meningită tuberculoasă

- Următoarele caracteristici ale LCR favorizează diagnosticarea TBM:
 - Durata bolii 5 zile

- Prezența durerii de cap
- Numărul de globule albe din LCR de 1000 per mm³
- Aspect clar al LCR”
- Numărul de limfocite LCR 30%
- Conținut de proteine LCR de 100 mg/dL

management

- Chimioterapia anti-TB ar trebui începută cel mai devreme. Faza incipientă (primele 2 luni) implică terapia intensivă care combină rifampicina, INH, pirazinamidă și streptomycină sau etambutol. După o perioadă de 2 luni se continuă rifampicina cu INH încă 7-10 luni. Etambutol și streptomycină nu penetrează eficient bariera hematoencefalică.
- Toți pacienții trebuie să primească prednisolon 40 mg pe zi pentru a reduce aderența meningeală și severitatea arteritei. Se administrează timp de 3 săptămâni, urmată de reducerea treptată în următoarele 3 săptămâni.
- Pentru hidrocefalie comunicantă, acetazolamidă sau furosemid. Pentru hidrocefalie necomunicantă, drenaj ventricular sau șunt ventriculo-peritoneal.

Prognoză

- Dacă tratamentul este instituit devreme înainte de apariția deficitelor neurologice, recuperarea poate fi completă. Prezența deficitelor focale și schimbarea conștiinței înainte de terapie prezic un rezultat slab. Deficitele reziduale vor include demența, orbirea, surditatea, epilepsia, hemipareza și parapareza.

Î. Care sunt cauzele comune ale febrei acute și ale senzoriului alterat (encefalopatie febrilă)?

- | | |
|------------------------------------|--|
| • Meningita bacteriana acută | • malarie cerebrală |
| • Meningita tuberculoasă | • Leptospiroza |
| • Encefalita virală | • Intoxicații anticolinergice (ex. dhatura). |
| • Encefalomielita acută diseminată | • Insolație |
| • Absces cerebral | • Encefalopatie asociată cu sepsis |
| • Tromboza venoasă corticală | • Sindromul neuroleptic malign |
| | • Sindromul serotoninergic |

Î. Descrieți caracteristicile clinice și managementul neurosifilisului.

- Organismul (*Treponema pallidum*) invadează sistemul nervos în decurs de 3-18 luni de la infecția primară.
- Evenimentul inițial este meningita asimptomatică. Acest lucru poate rămâne așa și poate provoca mai multe daune mai târziu.
- Toate formele de neurosifilis au ca componentă meningita, de severitate variabilă.
- Modificările vasculare apar secundar meningitei ca endarterită obliterantă.

Neurosifilis asimptomatic

- Invasia asimptomatică a SNC de către *Treponema* este frecventă la câteva luni de la infecția primară.
- Diagnosticul se face prin demonstrarea limfocitozei LCR cu proteine crescute și test VDRL pozitiv.
- Acest lucru se găsește în aproape 25% din cazurile cu formă latentă tardivă de sifilis. Mulți dintre acești pacienți pot dezvolta neurosifilis simptomatic.
- Acești pacienți trebuie tratați cu penicilină.

Neurosifilis simptomatic

- Deși caracteristicile mixte sunt comune, categoriile majore sunt:
 - Sifilisul meningian
 - Sifilisul meningovascular
 - Sifilis parenchimatous care include paralizia generală a nebunului și tabes dorsalis.

Sifilisul meningian

- Simptomele meningitei pot apărea în orice moment după infecție, dar apar de obicei în decurs de 2 ani.
- Simptomele constau în cefalee, gât rigid, paralizii ale nervilor cranieni, convulsii și confuzie mentală.

- Poate să apară edem papile cu simptome de creștere a ICP.
- Pacientul este febril. LCR este anormal.
- Poate avea erupții cutanate pe palme și tălpi.

Sifilisul meningovascular

- Se prezintă de obicei la 6-7 ani după infecția inițială, dar poate fi de la 6 luni până la 10-12 ani.
- Ar trebui suspectat ori de câte ori un pacient tânăr prezintă un accident vascular cerebral care are ca rezultat hemipareză, afazie, pierderea vederii etc. Caracteristicile accidentului vascular cerebral sunt în general de natură subacută. Alte caracteristici sunt cefaleea, vertijul, insomnia și anomaliile psihologice.

Constatări LCR

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pressure may be normal or raised • Fluid is clear • Protein is elevated (100-200 mg%) • Sugar is normal | <ul style="list-style-type: none"> • Numărul de celule este ușor crescut și este limfocitar • Nivelurile de gamma globuline sunt crescute • VDRL și FTA-ABS (absorbție fluorescentă a anticorpilor treponemici) sunt pozitive |
|--|--|
- Standardul de aur pentru diagnostic este VDRL din LCR, care este foarte specific, dar sensibil doar 30-70% pentru neurosifilis. LCR FTA-ABS este mai sensibil, dar nu specific, deoarece fals pozitive sunt frecvente.

Paralizia generală a nebunului

- Se dezvoltă la 20 de ani după infecția primară.
- Acest lucru se datorează implicării difuze a parenchimului producând o varietate de manifestări care includ modificări de personalitate, iluzii, halucinații, memorie redusă, reflexe hiperactive și pupilele Argyll Robertson.

Tabes Dorsalis

- Tabes este forma parenchimoasă a neurosifilisului care implică coloanele posterioare din măduva spinării.
- De obicei, se dezvoltă la 20-25 de ani de la debutul infecției.
- Simptomele sunt dureri severe la nivelul trunchiului și extremităților, ataxie și incontinență urinară.
- Semnele includ pierderea senzorială tactilă neregulată și afectarea severă a propriocepției cu ataxie senzorială. Convulsii ale tendonului sunt absente. Forța musculară este normală. Leziunile trofice, ulcerul perforant al picioarelor și articulațiile Charcot sunt complicații. Pupilele Argyll Robertson apar și în tabes dorsalis.
- Apar criza viscerală constând în dureri epigastrice bruște cu vărsături care durează ore întregi. Studiile cu bariu arată pilorospasm (criză gastrică). În mod similar, pot apărea crize intestinale cu diaree, crize rectale cu tenesmus, crize genito-urinale cu stranguri și crize faringio-laringeale cu mișcări de înghițire și dispnee.
- Constatările LCR - așa cum a fost descris anterior.

Tratament

- Penicilina este medicamentul de elecție. Doza este de 18-24 milioane de unități/zi timp de 15-20 de zile.
- Dacă pacientul este sensibil la penicilină, eritromicină și tetraciclină se recomandă 0,5 g la 6 ore timp de 20-30 de zile.

Urmare

- Pacientul trebuie reexaminat la fiecare 3 luni și LCR la interval de 6 luni. Dacă LCR este normal și titrurile VDRL au scăzut, nu este nevoie de tratament suplimentar. Dacă LCR rămâne anormal, trebuie administrat un alt curs complet de penicilină.

Î. Discuțați pe scurt despre articulația Charcot.

- Articulația Charcot este o complicație a pierderii cronice a propriocepției și a simțurilor durerii de la extremitățile inferioare.
- Cauzele frecvente includ polineuropatii senzitive cronice severe (de exemplu, diabet zaharat, lepră și toxine), mielie siringo și tabes dorsalis.
- Cel mai frecvent, șoldurile, genunchii și gleznele sunt afectate. Ocazional, coloana lombară și articulațiile membrelor superioare sunt afectate.
- Începe ca osteohrita cu leziuni repetate ale articulațiilor insensibile și progresează spre distrugerea suprafețelor articulare.
- Adesea se prezintă inițial ca o articulație caldă, umflată și eritematoasă.
- Pot apărea frecvente fracturi de subluxație cu disconfort ușor și durere minimă. Tratamentul inițial este imobilizarea imediată și evitarea suportului greutății este necesară în stadiile incipiente. Alte răni mecanice ar trebui prevenite.

Î. Care sunt bolile demielinizante comune?

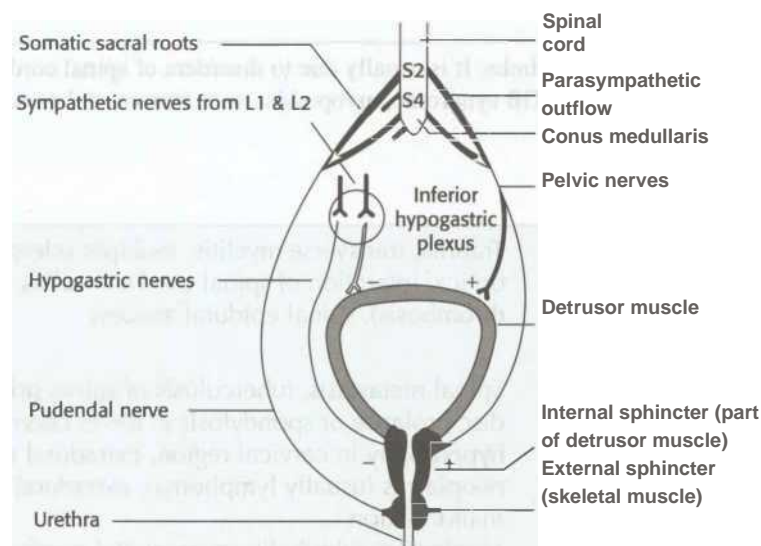
- Demielinizarea este pierderea sau distrugerea învelișului de mielină a nervului în sistemul nervos central sau periferic (creier, măduva spinării, nervii optici și nervi) care duce la afectarea sau pierderea funcției neuronilor.
- Celulele Schwann furnizează mielina pentru neuronii periferici, în timp ce oligodendrocitele mielinizează axonii SNC.
- Simptomele și semnele vor depinde de zona implicată.

Cauze comune ale demielinizării

Boli demielinizante ale SNC	Boli demielinizante ale sistemului nervos periferic
<ul style="list-style-type: none"> • Scleroza multiplă • Neuromielita optică • Infecțioasă – encefalică acută diseminată • Iomielita (ADEM), encefalita HIV, • leucoencefalită multifocală progresivă, • panencefalită sclerozantă subacută, • encefalită Creutzfeldt-Jakob • Nutrițional - encefalopatie Wernicke, degenerare combinată subacută • Toxic - radiații, agenți chimioterapeutici, toluen, mercur, metanol • Hipoxic / ischemic — vasculită, sindrom de encefalopatie reversibilă posterioară 	<ul style="list-style-type: none"> • Beriberi uscat • sindromul GB • Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică • Boala Charcot-Marie-Tooth • Intoxicatia cu organofosfati • Deficit de cupru

Î. Descrieți aportul nervos al vezicii urinare. Adăugați o notă despre vezica neurogenă.

- Disfuncțiile vezicii urinare care decurg din tulburările neurologice sunt denumite vezică neurogenă.
- Vezica urinară și sfincterele sale sunt inervate de fibre simpatice (din L1 și L2), parasimpatice (din segmentele S2, S3 și S4) și somatice motorii (nerv pudendal S2-S4). Centrii lombosacrali sunt sub control de la centrele de micție pontomencefalice și corticale.
- Fibrele simpatice sunt inhibitoare pentru detrusor și permit colectarea urinei. Fibrele parasimpatice sunt facilitatoare și ajută la golirea vezicii urinare. Sfincterul intern este în stare contractată în timpul repausului și se relaxează în timpul micțiunii. Sfincterul extern este sub control voluntar. Centrul cortical și legătura sa cu lobul frontal controlează aspectele conștiente ale micțiunii și au influență inhibitoare asupra centrului inferior. Centrul pontomencefalic acționează ca un coordonator asupra întregii influențe aferente și eferente.



Nerve supply to the bladder and sphincters + Excitatory synapse -

- În timpul fazei de stocare a micțiunii, umplerea vezicii urinare activează fibrele nervoase aferente din peretele vezicii urinare. Acest input aferent are ca rezultat stimularea activității eferente simpatice (prin nervul hipogastric), conducând la contracția mușchilor netezi din baza vezicii urinare și uretra proximală (prin activarea receptorilor adrenergici) și relaxarea detrusorului (prin activarea receptorilor 13-adrenergici din corpul vezicii). Activitatea eferentă somatică (prin nervul pudendal) crește, de asemenea, ceea ce duce la creșterea tonusului sfincterului uretral extern striat. Aceste răspunsuri promovează continența. Sistemul parasimpatic este în mare parte inactiv în timpul depozitării urinei.
- Faza micțională a micțiunii este inițiată voluntar de semnale din cortexul cerebral. Evenimentul inițial este relaxarea sfincterului uretral extern striat cauzată de inhibarea activității eferente somatice. Există inhibarea activității eferente simpatice cu activarea concomitentă a fluxului parasimpatic către vezică și uretră.

Vezica neurogenă

- Disfuncțiile neurogenice ale vezicii urinare sunt clasificate în funcție de starea funcțională a vezicii urinare pe baza cistometriei și a studiilor urodinamice.
- Pot apărea mai multe modele de disfuncții ale vezicii urinare. Principiul de bază implică luarea în considerare a activității detrusorului (atonic sau hipertonic) și a activității sfincterice (coordonată sau nu cu contracția detrusorului).
- Leziunile care afectează segmentele sacrale sau fibrele autonome periferice duc la vezica atonică cu pierderea coordonării sfincterice. Acest lucru are ca rezultat pierderea contracției detrusorului, dificultăți de inițiere a micțiunii și incontinență excesivă. Volumul de urină rezidual este crescut. Dacă este prezentă o vezică neurogenă senzorială, este posibil ca individul afectat să nu poată simți când vezica urinară este plină. În cazul unei vezici motor neurogene, individul va simți că vezica urinară este plină, dar detrusorul poate să nu se contracte.
- Tulburările măduvei spinării deasupra segmentelor lombare duc la vezică hipertonică cu pierderea coordonării sfincterice. Simptomele includ urgență, incontinență urgentă, micțiune incompletă și creșterea urinei reziduale.
- Leziunile emisferelor cerebrale, dacă sunt situate postcentral, duc la pierderea conștientizării plenitudinii vezicii urinare și provoacă incontinență, în timp ce leziunile precentrale provoacă dificultăți în inițierea micțiunii. Urina reziduală este nesemnificativă. Leziunile lobului frontal mai situat anterior provoacă pierderea inhibiției sociale, ceea ce duce la micțiune nepreocupată în locuri nepotrivite.
- Cauzele comune includ scleroza multiplă, parkinsonismul, accidentul vascular cerebral, mielopatiile, leziunile măduvei spinării, spina bifida, diabetul zaharat cu neuropatie autonomă, sechelele neintenționate după intervenția chirurgicală pelvină și cauda equina.
- Vezica urinară neurogenă predispune la dezvoltarea infecției urinare, modificările presiunii din spate la nivelul tractului urinar superior și necesită un tratament adecvat. Tratamentul necesită o evaluare corectă prin studii urodinamice, urmate de tehnici adecvate de cateterizare, utilizarea agenților farmacologici (medicamente anticolinergice precum oxibutina pentru spasticitatea detrusorului, blocante α -adrenergice precum terazosin, dacă sfincterul intern nu se relaxează) și intervenție chirurgicală în anumite cazuri. Toxina botulinică de tip A este utilă în reducerea episoadelor de incontinență urinară la pacienții cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului.

Q. Descrieți etiologia, caracteristicile clinice, complicațiile și managementul paraplegiei.

Q. Scrieți o scurtă notă despre paraplegia în flexie, paraplegia în extensie, paraplegia flască și paraplegia spinală acută.

- Paraplegia este paralizia densă a ambelor membre inferioare. De obicei se datorează tulburărilor măduvei spinării. Dar, ocazional, se poate datora unor tulburări ale neuronului motor inferior, cum ar fi sindromul GB, miopatii sau o leziune parasagitală intracraniană, cum ar fi gionul menin sau tromboza sinusului sagital.

Cauzele spinale ale paraplegiei

• Acute	Trauma, transverse myelitis, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, infarction of spinal cord (vasculitis, anterior spinal artery thrombosis), spinal epidural abscess
• Subacute or chronic	
• Spinal cord compression (extradural)	Spinal metastasis, tuberculosis of spine, primary bone tumours, disc prolapse or spondylosis at lower cervical region, ligament hypertrophy in cervical region, extradural granulomas and neoplasms (usually lymphoma), extradural arteriovenous malformation
• Intraspinal tumours (Intradural extramedullary)	Meningioma (including parasagittal meningioma of brain), neurofibroma

- | | |
|---|--|
| • Intramedullary tumours
(Intradural intramedullary) | Astrocitom, ependimom, siringomieli |
| • Miscellaneous | Arahnoidita, siringomieli, mielopatie prin radiații, latirism, paraplegie spastică tropicală spastică ereditară, degenerescență combinată subacută, fluoroză, mielopatie HIV, paraneoplazice, ataxii spinocerebeloase, otrăvire cu triortocrezil fosfat (TOCP), intoxicație neuropatică mielopatică subacută |
-

- Leziunile ridicate de cauda equina (compresive) la L1 sau L2 pot provoca paraplegie de tip neuron motor inferior.

Caracteristici clinice

- Leziunile cu debut acut au ca rezultat paralizie flască, areflexică la ambele membre inferioare și pierderea senzorială până la nivelul leziunii. Retenția urinară este prezentă. Această fază a paraliziei flasce se datorează șocului spinal.
- Șocul spinal se rezolvă treptat, iar caracteristicile leziunii UMN apar după 3-4 săptămâni.
- Șocul spinal poate persista mai mult timp dacă apar infecții sau se dezvoltă escare.
- Membrele pot asuma paraplegie în „flexie” sau „extensie” în funcție de leziune.
 - Când doar tracturile corticospinale sunt afectate, sistemul extrapiramidal preia mâna de sus, rezultând o creștere a tonusului mușchilor antigravitațional (paraplegie în extensie).
 - Când influența sistemului extrapiramidal este întreruptă, arcul spinal preia controlul și are loc o creștere relativă a tonusului flexorilor picioarelor (paraplegie în flexie).
- Paraplegiile subacute sau cronice ale coloanei vertebrale apar ca „paraplegii spastice”.
- Prezența simptomelor și semnelor senzoriale și vezicii urinare depinde de cauza de bază.

Investigații

- Radiografie simplă a coloanei vertebrale pentru a detecta boli vertebrale, fracturi etc.
- LCR în evaluarea arahnoiditei.
- Teste de diagnostic adecvate pentru a determina cauza de bază. Acestea includ scanarea CT și RMN-ul coloanei vertebrale.

Complicații

- Complicațiile paraplegiei pot duce la moarte.
- Complicațiile frecvente ale paraplegiei sunt prezentate în caseta de informații de mai jos.

- | | |
|---------------------|--|
| • ulcere de decubit | • Impactul fecal cu obstrucție intestinală |
| • Infecție urinară | • Contractura membrelor |
| • Calculii renali | |
-

management

- Îngrijirea paraplegiei este la fel de importantă ca și tratarea cauzei subiacente.

Piele

- Leziunile de decubit trebuie prevenite deoarece apar din cauza pierderii senzației și a diminuării aportului de sânge.
- Pacientul trebuie întors la fiecare 2-4 ore într-o poziție care să evite presiunea asupra proeminențelor osoase.
- Pielea trebuie păstrată uscată și curată.
- Dacă este posibil, pacientul trebuie alăptat pe o saltea special concepută, cum ar fi un pat cu pernă de apă sau cu aer.
- Dacă apar leziuni de decubit, pacientul nu trebuie să se întindă pe partea afectată. Trebuie avută grijă aseptică. Grefa de piele poate fi necesară.

vezica urinara

- Trebuie efectuată cateterizare aseptică intermitentă.
- Cateterul permanent nu este de dorit deoarece predisune la infecție, reduce capacitatea vezicii urinare și promovează formarea de calcul.
- Ocazional, procedurile de deviere urinară pot fi necesare.
- Infecțiile urinare trebuie tratate prompt. Aportul de lichide ar trebui să fie adecvat.

Intestin

- Constipația este prevenită prin laxative.
- Dacă materia fecală devine tare, este necesară evacuarea manuală.

Paralizie

- Spasticitatea poate duce la contracturi și spasme la flexori.
- Mișcări pasive regulate ale membrilor.
- Pacientul trebuie alăptat într-o postură care descurajează flexia articulațiilor.
- Tratatamentul medicamentos al spasticității este eficient la mulți pacienți, dar poate reduce funcția deoarece mulți pacienți își folosesc spasticitatea ca ajutor pentru a sta în picioare sau a merge. Baclofenul este cel mai eficient medicament pentru reducerea spasticității. Diazepamul și tizanidina funcționează bine la majoritatea pacienților.
- În cazuri severe, baclofenul intratecal poate fi administrat printr-o pompă. Dacă acest lucru nu este eficient, se poate face secționarea rădăcinilor anterioare (rizotomie).

Reabilitare

- Pacientul poate fi învățat să folosească un șubler sau un scaun cu rotile.
- Cu încurajare pacientul poate deveni un membru activ al societății.

Q. Discutați cauzele și diagnosticul diferențial al paraplegiei spastice.

- Paraplegia spastică denotă o leziune a neuronului motor superior care provoacă paraplegie. Se datorează invariabil unei leziuni care apare subacut sau cronic. Leziunile acute provoacă în general paralizie flască.
- Termenul „paraplegie ataxică” este folosit atunci când ataxia este o caracteristică predominantă și este prezentă cu paraplegie (sau parapare sis). Cauzele importante includ degenerescenta spinocerebeloasă și ataxia lui Friedreich.
- Odată ce șocul spinal se rezolvă la pacienții cu cauze acute de paraplegie (vezi sub „cauzele spinale ale paraplegiei”), se dezvoltă paraplegia cu spasticitate.

Cauzele paraplegiei spastice

Grup	Cauze
• Sindroame motorii pure (tulburări motorii numai)	Orice compresie precoce a cordonului, boală neuronului motor, paraplegie spastică ereditară, paraplegie spastică Erb (sifilitică), latirism, deficit rezidual din leziuni acute (la recuperare parțială)
• Cu implicare senzorială și vezică	Vezi sub „cauzele spinale ale paraplegiei” de mai sus (subacută sau cronică)

- La vârstnici, bolile neuronului motor, metastazele coloanei vertebrale și spondiloza cervicală sunt cauzele frecvente.
- La grupa de vârstă mai tânără, paraplegia spastică ereditară, tuberculoza coloanei vertebrale, granuloamele extradurale și neurofibroamele sunt cauzele frecvente.
- Paraplegia spastică ereditară debutează din copilărie timpurie până la vârsta adultă, cu dezvoltarea insidioasă a rigidității picioarelor și/sau purtarea anormală a pantofilor.
- Latirismul și deficitul rezidual din leziunile anterioare apar la toate grupele de vârstă.
- Diagnosticul poate ajunge prin istoric adecvat, semne fizice, scanare CT, RMN și analize LCR. Malformațiile arteriovenoase pot necesita angiografia spinală. Tumorile și granuloamele necesită intervenție chirurgicală și biopsie pentru un diagnostic adecvat și un management suplimentar.
- La unii pacienți, medicamentele antispastice, cum ar fi baclofenul și tizanidina, pot fi utile pentru a reduce spasticitatea.

Q. Descrieți pe scurt despre mielita transversală.

- Mielita transversală (TM) este un grup eterogen de tulburări inflamatorii caracterizate prin disfuncții motorii, senzoriale și autonome acute sau subacute (vezici urinare, intestinale și sexuale) ale măduvei spinării. Termenul mielită este un termen nespecific pentru inflamația măduvei spinării; transversal se referă la implicarea pe un nivel al măduvei spinării. Termenul „mielopatie” este un termen larg, generic, care nu implică nicio etiologie anume; mielita se referă la un proces de boală inflamatorie.
- TM apare cu nevrita optică în neuromielita optică (boala Devic).

Cauze

-
- Parainfectioase (care apar în momentul și în asociere cu o infecție acută sau un episod de infecție)
 - Virale: herpes simplex, herpes zoster, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, enterovirusuri (poliomielita, virusul Cox sackie, echovirus), virusul leucemiei cu celule T umane, virusul imunodeficienței umane, gripa, rabia
 - Bacterian: Mycoplasma, borelioza Lyme, sifilis, tuberculoza
 - Post-vaccinal (rabie)
 - Boală autoimună sistemică
 - Lupus eritematos sistemic
 - sindromul Sjogren
 - boala Behçet
 - Sindromul antifosfolipidic
 - Sarcoidoza
 - Scleroza multiplă
 - Neuromielita optică
 - Encefalomielita acută demielinizantă
 - Sindrom paraneoplazic
 - Droguri și toxine
 - Inhibitorii factorului de necroză tumorală-alfa
 - Sulfasalazina
 - Agenți chimioterapeutici (cisplatină, gemcitabină)
 - Abuzul de heroină
 - Vascular
 - Vasculită secundară abuzului de heroină
 - Idiopat
-

Caracteristici clinice

- Simptomele TM se dezvoltă rapid în câteva ore până la câteva săptămâni. Aproximativ 45% dintre pacienți se agravează maxim în 24 de ore. Deficitul poate progresa în câteva zile până la o mielopatie senzoriomotorie transversală completă.
- Simptomele de prezentare frecvente ale MT includ slăbiciune a membrelor, tulburări senzoriale, disfuncții ale intestinului și vezicii urinare.
- Durerea neuropatică poate apărea pe linia mediană (o durere dureroasă, profundă) sau într-o distribuție dermatomală (durere radiculară sau lancinantă sau o senzație de arsură sau mâncărime), acest din urmă model oferind un indiciu asupra nivelului anatomic al leziunii.
- Aproape toți pacienții vor dezvolta slăbiciune a picioarelor de diferite grade de severitate. Brațele sunt implicate într-o minoritate de cazuri și acest lucru depinde de nivelul de implicare a măduvei spinării.
- În mod acut, tonusul membrelor și reflexele de întindere musculară pot fi diminuate și chiar absente (sindromul șocului spinal) conducând la o posibilă confuzie diagnostică cu sindromul Guillain-Barre.
- Senzația este diminuată sub nivelul de implicare a măduvei spinării la majoritatea pacienților (nivel senzorial).
- Unii experimentează furnicături sau amorțeală la nivelul picioarelor.
- Durerea și senzația de temperatură sunt diminuate la majoritatea pacienților.
- Aprecierea vibrațiilor și a simțului poziției articulației poate fi, de asemenea, redusă sau poate fi scutită.
- Controlul vezicii urinare și sfincterului intestinal sunt perturbați la majoritatea pacienților.
- Demielinizarea este responsabilă de prezența semnelor Lhermitte (parestezii care iradiază în jos pe coloana vertebrală sau membrele cu flexia gâtului). Acesta sugerează o leziune intrinsecă a măduvei spinării cervicale, care afectează de obicei coloanele dorsale.
- Recuperarea poate fi absentă, parțială sau completă și, în general, începe în 1-3 luni.

Diagnostic

- Primul pas este excluderea unei leziuni care ocupă masa care ar putea comprima măduva spinării. Acest lucru este important deoarece intervenția chirurgicală precoce pentru îndepărtarea compresiei poate inversa uneori leziunea neurologică a măduvei spinării.
- Diagnosticul necesită **RMN** și analiza LCR.
- **RMN-ul** arată de obicei umflarea cordonului și leziuni care intensifică gadoliniu (single sau multiple). Leziunile asociate cu scleroza multiplă se întind de obicei pe mai puțin de trei segmente vertebrale. TM extinsă longitudinal apare în TM idiopatică,

neuromielita optică, ADEM, infarctul de cordon și mielita asociată cu boli sistemice precum lupusul eritematos sistemic. RMN-ul ajută, de asemenea, la excluderea altor cauze tratabile ale disfuncției măduvei spinării (de exemplu, compresia măduvei spinării).

- LCR conține de obicei monocite, conținutul de proteine este ușor crescut și indicele IgG este crescut:
 - Indicele IgG este o măsură a sintezei intratecale a imunoglobulinei.
 - Calculat cu ajutorul formulei: $(\text{CSF IgG ser IgG}) / (\text{CSF albumin ser albumin})$.
 - Normal $<0,66$.
- Testele pentru cauzele tratabile ale mielitei ar trebui să includă radiografie toracică; tuberculină; teste serologice pentru micoplasmă, boala Lyme și HIV; vitamina B₁₂ și niveluri de acid folic; VSH; anticorpi antinucleari; LCR și sânge pentru testele de laborator de cercetare a bolilor venerice (VDRL); anticorp NMO-IgG seric.
- RMN-ul creierului ca scleroză multiplă se poate prezenta cu TM.

Criterii de diagnostic

- Disfuncție bilaterală (nu neapărat simetrică) senzorio-motorie și autonomă a măduvei spinării
 - Nivel senzorial clar definit
 - Progresia deficitelor clinice la maxim între 4 ore și 21 de zile după debutul simptomelor
 - Demonstrarea inflamației măduvei spinării
 - pleocitoza lichidului cefalorahidian sau
 - Index IgG crescut sau
 - RMN care dezvăluie o leziune a cordonului care intensifică gadoliniu
 - Excluderea cauzelor compresive, post-radiații, neoplazice și vasculare
-

Tratament

- În ciuda lipsei unor studii randomizate controlate, administrarea de corticosteroizi IV cu doze mari trebuie începută cât mai devreme posibil la toți pacienții. Dacă eșuează, trebuie încercată plasmafereza.
- Tratamentul cauzei de bază.
- În caz contrar, tratamentul este de susținere (vezi „paraplegie”).

Î. Cum faceți diferența între mielopatiile extradurale, intradurale extramedulare și intradurale intramedulare?

Mielopatie extradurală extramedulară

- Durere localizată frecventă și precocă
- Deformare locală
- Dureri de rădăcină frecvente
- Implicarea nervului motor inferior (LMN) localizată la locul de implicare
- P y semne ramidale tardive
- Implicarea vezicii urinare tardive
- Pierderea precocă și sacră a senzorului

Mielopatie extramedulară intradurală

- Durerile radiculare sunt mai puțin frecvente în comparație cu cele extradurale
- Implicarea LMN localizată
- Implicarea vezicii urinare rară
- Debut precoc al semnelor piramidale care produc spasticitate
- Pierderea precocă și sacră a senzorului

Mielopatie intramedulară intradurală

- Dureri de rădăcină mai puțin frecvente
- Implicarea LMN se extinde pe mai multe segmente
- Implicarea vezicii urinare frecvente
- P y semne ramidale cu debut tardiv
- Pierderea senzorială disociată poate fi prezentă - de exemplu siringomieli
- Poate avea „sparing sacral” (pierderea senzorială sacră întârziată)

Î. Cum veți diferenția între leziunile conus medullaris și leziunile cauda equina?

- Măduva spinării se termină la nivelul discului intervertebral între prima și a doua vertebră lombară, formând conul medular, sub care se află filum terminale și un mănunchi de rădăcini nervoase.
- Cauda equina este formată din rădăcini nervoase caudale la nivelul terminației măduvei spinării (sub nivelul L1 vertebral) care dau aspect asemănător coadei-calului.
- Conus medullaris este partea bulboasă cea mai distală a măduvei spinării. Este format din segmente sacrale ale măduvei spinării.
- Sindromul cauda equina se referă la un model caracteristic de simptome neuromusculare și urogenitale care rezultă din comprimarea simultană a mai multor rădăcini nervoase lombo-sacrale sub nivelul conului medular. Nervii furnizează inervație senzorială în zona șei, inervație motorie către sfîinctere și inervație parasimpatică către vezica urinară și intestinul inferior.
- Conus medullaris este în apropierea rădăcinilor nervoase și orice leziune a acestei zone duce adesea la o combinație de simptome și semne ale neuronului motor superior și neuronului motor inferior în dermatoamele segmentelor afectate.

Caracteristici	Cauda equina	Conus medular
• Debut	Asimetric și gradual	Simetrică și acută
• Pierderea senzorială disociată	Absent	Prezent
• Dureri de rădăcină	Comun	Rar
• Dureri de spate scăzute	Comun	Rar
• Fasciculații	Comun	Rar
• Vezica urinară și intestinul implicare	Devreme sau târziu (depinde de rădăcină implicare)	Devreme
• Tonus muscular	Scăzut	A crescut
• Reflexe genunchi și glezne	Ambele absente	Genunchi prezent, dar glezna absentă
• Reflex anal	Absent sau diminuat	Normal
• Amorțeală perianală (șa).	Da (anestezie în șa)	Nu ("perianal" crunt)

Î. Discutați pe scurt despre sindroamele neurocutanate.

- Sindroamele neurocutanate sunt tulburări genetice care duc la creșterea tumorilor în diferite părți ale corpului. Implicarea pielii și a sistemului nervos este tipică acestor tulburări.

Neurofibromatoza

- Ambele neurofibromatoze de tip 1 și 2 au moștenire autosomal dominantă.

Neurofibromatoza tip 1 (boala von Recklinghausen)

Criterii de diagnostic

Două sau mai multe dintre următoarele:

1. Șase sau mai multe pete cafe au lait, cu diametrul mai mare de 5 mm la indivizii prepubertali și peste 15 mm în diametru la indivizii postpubertali
2. Două sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform
3. Pistrui axilar și/sau inghinal (semnul lui Crowe)
4. Gliom al nervului optic
5. Doi sau mai mulți noduli Lisch
6. Leziuni osoase, cum ar fi displazia aripii sfenoidale, subțierea cortexului osos lung, cu sau fără pseudoartroză
7. Rudă de gradul I (părinte, frate sau descendent) cu NF tip 1 conform criteriilor de mai sus

*Neurofibromatoza tip 2***Criterii de diagnostic**

Una dintre următoarele:

1. Schwannoame vestibulare bilaterale
 2. O rudă de gradul întâi cu NF tip 2 și oricare
 - a. Un schwannom vestibular unilateral sau
 - b. Două dintre următoarele: meningiom, opacitatea lentilei subcapsulare posterioare, schwannom, gliom, neurofibrom sau calcificări cerebrale
 3. Schwannom vestibular unilateral plus două dintre următoarele
 - a. Meningiom
 - b. Schwannom, gliom, neurofibrom, opacitatea cristalinului subcapsular posterior sau calcifiere cerebrală
 4. meningioame multiple plus
 - a. Schwannom vestibular unilateral sau
 - b. Două dintre schwannom, gliom, neurofibrom, opacitatea lentilei subcapsulare posterioare
-

Scleroza Tuberoasa

- Autozomal dominant.
- Caracterizat prin formarea de hamartoame în mai multe sisteme de organe.
- Clinic, se caracterizează prin convulsii, leziuni cutanate și retard mintal.
- Leziuni cutanate:
 - Adenom sebaceum - angiofibrom facial.
 - Hipopigmentarea frunzelor de frasin.
 - Plăcuțe de șagreen - îngroșarea galbenă a pielii peste regiunea lombosacrală.
 - Noduli subependimali calcificați.
- rabdomiosarcoame ale miocardului.
- Angiomiolipoame ale rinichilor, ficatului, pancreasului și suprarenalelor.
- Frecvența crescută aependimoamelor și astrocitoamelor.

Sindromul Sturge-Weber

- Boala sporadică.
- Se caracterizează prin malformații vasculare cu angioame capilare venoase care implică fața, coroida ochiului și leptomeningele.
- Angiomiul facial are o predilecție pentru distribuția primei diviziuni a nervului trigemen.
- Malformație meningeală angiomatoasă.
- Atrofie a emisferei cerebrale adesea prezentă.
- De obicei unilateral.
- Convulsii focale pe partea contralaterală la majoritatea pacienților (80%).
- Retardare mintală în peste 50%.
- Glaucom pe aceeași parte cu leziunile pielii.
- Semnul distinctiv radiografic pe creierul CT este „tramplă neagră” sau calcificări giriforme care implică de obicei lobii occipital și parietal.

Sindromul von Hippel-Lindau

- Autozomal dominant.
- Hemangioblastom retinian, cerebelos și spinal; Hemangioblastomul SNC fiind manifestarea cel mai frecvent recunoscută (la 40% dintre pacienți).
- Carcinom cu celule renale.
- Feocromocitoame.
- Chisturi și tumori ale rinichilor, pancreasului și ficatului.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul sindromului de sciatică lumbago. Q. Discutați despre manifestările clinice, investigațiile și managementul prolapsului discului intervertebral (IVDP).

- Lumbago este o durere acută de spate joasă.
- Sciatica este durerea nevralgică care începe în spate și iriază de-a lungul aspectului posterior al membrului inferior până la călcâi.

Cauze

- Combinația de lumbago cu sciatică se datorează invariabil protruziei acute a discului intervertebral în regiunea lombară (L3-L4; L4-L5; L5-S1).
- Alte cauze rare sunt următoarele:
 - Metastaze
 - Tumori
 - Tuberculoza coloanei vertebrale
 - Stenoza canalului spinal

Caracteristicile clinice ale prolapsului discului intervertebral (IVDP)

Lumbago

- Lumbago este o durere de spate localizată la nivelul liniei mediane, care crește la mișcările coloanei vertebrale sau la încordare (cum ar fi tusea, strănutul etc.). Există spasm muscular paraspinal asociat.
- Durerea începe acut, de obicei în timpul încercării de a ridica greutate în postura îndoită. Lumbago poate fi sau nu asociat cu sciatica.

Sciatică

- Cunoscută și sub numele de durere radiculară lombară.
- Apare din cauza iritației unei rădăcini spinale comprimate de discul proeminent aproape de foramenul intervertebral.
- Durerea are un caracter fulgerător, ars sau asemănător șocului. Poate că este continuă sau cauzată de mișcările coloanei vertebrale și de efort.
- Pacientul preferă să se întindă pe o parte, cu membrele inferioare flectate.
- Sindromul durerii poate fi sau nu asociat cu simptome de deficit neurologic, care depinde de rădăcina implicată.

-
- **Rădăcină L4** Slăbiciune a inverteoarelor piciorului, afectare senzorială la dermatomul L4 (partea interioară a piciorului) și
genunchi deprimat
 - **Rădăcina L5** Slăbiciune a extensorului lung al halucisului cu afectare senzorială la dermatomul L5 (aspect exterior
a piciorului și a dorsului dintelui)
 - **Rădăcină S1** Slăbiciune a flexorilor plantari ai degetelor de la picioare, piciorului și ischio-jambierii cu smucitură deprimată a gleznei și senzorială
afectare la dermatomul S1 (partea exterioară a piciorului)
-

- Testul de ridicare pozitivă a piciorului drept (SLR) este prezent.
- Proeminențele mari ale discului pot cauza deficit neurologic bilateral, mai extins (sindromul caudei equine).

Investigații

- Radiografie simplă a coloanei vertebrale lombosacrale:
 - Pierdere lordozei lombare
 - scolioza
 - Spațiul discului intervertebral redus
 - De cele mai multe ori, radiografia este normală
- Scanarea CT arată discul proeminent. RMN-ul este mai sensibil și mai specific.

Tratament

- Managementul conservator este preferat atunci când nu este prezent un deficit neurologic.
- Repaus la pat 1-3 săptămâni; cu toate acestea, în prezent, revenirea timpurie la activitățile zilnice este încurajată.
- Analgezice și relaxante musculare.
- Intervenția chirurgicală este recomandată atunci când este prezent un deficit neurologic.

Î. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul siringomieliei.

Î. Dă o scurtă descriere a anesteziei suspendate disociate.

- Siringomielia este o tulburare în care cavitățile (siringele) apar în măduva spinării împreună cu canalul central dilatat.
- Siringurile se dezvoltă în mod obișnuit în regiunile cervicale inferioare și toracice înalte sau în regiunea cervicală înaltă, unde se pot extinde proximal până la medulare sau puț (siringobulbia).
- Multe cazuri sunt asociate cu malformații Chiari (de obicei tip I în care există o hernie caudală a amigdalelor cerebeloase care depășește 5 mm sub foramenul magnum).

Cauze

- Dezvoltare congenitală (sau idiopatică)
- Asociat cu tumori (intramedulare)
- Post-traumatic
- Arahnoidita

Caracteristici clinice de tip idiopatic

- Tulburarea este cronică.
- Frecvent la femele.
- Vârsta de debut este a treia până la a patra decadă de viață.
- Amorțeală la nivelul membrelor superioare cu zgârieturi frecvente și leziuni nedureroase.
- Mai târziu, apare slăbiciune spastică la nivelul membrelor inferioare cu afectare a vezicii urinare.

Semne

- Descoperirile fizice sugerează sindromul cordonului central sau sindromul siringomielic. Acestea sunt următoarele:
 - Semnele LMN la membrele superioare, de obicei la miotomi C 8 - T] cu pierdere a mușchilor de la gât, umeri, brațe și mâini cu reflexe absente la membrul superior.
 - Anestezie suspendată disociată - Există pierderea senzației de durere și temperatură bilaterală cu atingere și propriocepție intacte (disociate) peste de r matomele membrelor superioare și senzații intacte deasupra și dedesubt (suspendate). Acest lucru se datorează leziunii la comisura anterioară a măduvei spinării. Acest lucru perturbă durerea încrucișată și fibrele de temperatură la midline.
 - Semne piramidale la membrele inferioare.
- Uneori, semnele care sugerează implicarea tractului spinotal-mc pot fi observate pe o parte sau bilateral peste trunchi și membre inferioare.
- Tulburările senzoriale se pot extinde la gât și față.
- Cifoscolioza toracică este frecventă.

Investigații

- Radiografia simplă a coloanei cervicale poate arăta canalul rahidian cervical lărgit și anomalii craniovertebrale osoase asociate, cum ar fi invaginarea bazilară etc.
- Mielograma poate arăta lărgirea măduvei spinării (se face rar).
- Scanarea CT arată cordonul lărgit.
- **RMN-ul** este cea mai sensibilă metodă. Prezintă cavităție plină de lichid și canal central dilatat. Ar trebui efectuat **RMN-ul** creierului și al întregii măduve spinării.

Tratament

- Îndepărtarea chirurgicală a obstrucției fluxului LCR, dacă este cazul, împreună cu șunt siringo-subarahnoidian.

Q. Discutați despre manifestările clinice, investigațiile și managementul spondilozei/spondilitei cervicale.

- Spondilita sugerează inflamația articulațiilor intervertebrale. Cu toate acestea, termenul se referă în mod obișnuit la tulburarea degenerativă a coloanei cervicale, în care discul intervertebral degenerază cu modificări ale oaselor și ligamentelor adiacente, ceea ce duce în cele din urmă

la formarea de structuri proeminente asemănătoare barelor în zonele intervertebrale. Ele pot ieși și pot compromite canalul spinal sau foramenul intervertebral. Modificări maxime apar la spațiile discurilor intervertebrale C5-C6, C6-C7 și C4--C5 în această ordine.

Caracteristici clinice

- Barele sau proeminențele pot produce doar dureri de gât localizate sau pot cauza probleme neurologice. Problemele neurologice se prezintă ca una sau ambele dintre următoarele:
 - Radiculopatie
 - Mielopatie

Radiculopatie

- Rădăcinile comune afectate sunt C5, C6 și C7. Are ca rezultat dureri radiculare cu deficit neurologic. Radiculopatia este o caracteristică a proeminențelor dorsolaterale. Debutul este de obicei acut sau poate fi ocazional cronic. Mișcările gâtului agravează durerea.

Rădăcin	Mușchi	Pierdere senzorială	Reflex
• C5	Biceps, deltoid, spinat	Brațul lateral superior	Biceps
• C6	Brahioradial	Aspectul radial al brațului inferior se extinde până	Supinator
• C7	Triceps	Degetul mijlociu	Triceps

Mielopatie

- Apare atunci când proeminențele (barele) apar dorsomedial.
- Debut insidios cu progresie variabilă.
- De obicei nedureroasă.
- Înrăutățirea acută poate urma traumei.
- Perturbarea piramidală cu afectarea simțului poziției articulațiilor (cu semnul Romberg pozitiv) este observată la membrele inferioare.
- Membrele superioare se implică ulterior în diverse combinații de leziuni ale neuronului motor superior și inferior în funcție de nivelul de compresie (C4, C5, C6 sau C7). Mai multe niveluri poate evident.
- Vezica urinară se implică mai târziu.

Investigații

- Radiografia simplă a coloanei cervicale arată spații intervertebrale reduse cu proeminențe osoase (modificări degenerative).
- Mielograma demonstrează clar nivelul leziunii (rareori se face în prezent).
- Scanarea CT sau RMN poate demonstra anatomia dezordonată (osoasă) și nivelul precis de compresie a cordonului.

Tratament

- Managementul conservator este de preferat atunci când nu se observă niciun deficit neurologic. Include odihnă, analgezice, tracțiune cervicală intermitentă și guler cervical urmate de exerciții tonice pentru gât.
- Intervenția chirurgicală este indicată atunci când este prezent un deficit neurologic. Procedurile chirurgicale sunt laminectomia, decompresia foraminală și discectomia prin abord anterolateral.

Prognostic

- Radiculopatia răspunde bine la tratament.
- Mielopatia are un prognostic variabil, care se poate opri sau ameliora chiar și fără tratament.

Î. Care sunt cauzele și manifestările clinice ale sindromului Brown-Sequard?

- Sindromul Brown-Sequard se referă la constatările observate în hemizecția măduvei spinării.
- În stările de boală, nu se vede niciodată în forma sa pură, cu excepția poate în rănile prin înjunghiere.

Alte cauze

- Tumori intradurale
- Infarctul măduvei spinării All produce incomplete or additional findings.
- Mielopatie prin radiații
- Mielită

Manifestări clinice

Caracteristici	eu psilateral	Contralateral
<ul style="list-style-type: none"> La nivel de leziune Sub nivelul leziunii 	<ul style="list-style-type: none"> Semne LMN (atrofie cu smucituri deprimate) Toate modalitățile de senzații se pierd cu sau fără hiperestezie Semne UMN (hipertonie, DTR exagerat și răspuns plantar extensor) Poziția articulației afectată și simțul vibrațiilor 	<ul style="list-style-type: none"> Dereglarea simțului durerii și temperaturii

Leziunile strict unilaterale nu produc probleme ale vezicii urinare. Dacă leziunea este mare și se extinde pe linia mediană, este de așteptat implicarea vezicii urinare

Î. Care sunt semnele fizice ale leziunii coloanei posterioare?

Senzații transmise de coloana posterioară

- Sensul poziției comune
- Simțul vibrațiilor
- Atingere fină
- Senzații corticale (forma, formă, greutate, locația senzației tactile)

Semne fizice ale leziunii coloanei posterioare

- Ataxie senzorială
- Sensul poziției articulare afectat
- Semnul pozitiv al lui Romberg
- Stereognoză afectată, localizare tactilă și discriminare
- Deteriorarea simțului vibrațiilor

Semnul lui Romberg

- Semnul Romberg este observat în ataxiile senzoriale.

Metoda de a obține

- Pacientului i se cere să stea cu picioarele cât mai aproape posibil (fiind stabil) cu ochii deschiși. La închiderea ochilor, el tinde să-și piardă echilibrul dacă semnul este pozitiv. Când este negativ, închiderea ochilor nu face o diferență semnificativă în menținerea stabilității.

Baza fiziologică

- Informațiile senzoriale necesare pentru menținerea echilibrului în postura verticală provin din ochi, labirinturi, articulații și mușchi ai membrelor inferioare și a trunchiului. Informațiile sunt complementare una cu cealaltă și redundante. În absența sau afectarea unuia, este posibil ca SNC să compenseze. În prezența deteriorării propriocepției, indicii vizuale ajută SNC să mențină echilibrul. Când astfel de indicii sunt îndepărtate, apare instabilitatea.

Î. Care sunt bolile care afectează coloana posterioară? Prezentați caracteristicile clinice ale oricăreia dintre ele.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice și managementul degenerescenței combinate subacute.

Boli care afectează coloana posterioară

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Degenerescenta combinata subacuta Tabes dorsalis Leziuni compresive localizate posterior | <ul style="list-style-type: none"> Spondiloza cervicala cu hipertrofie ligamentum flavum Orice compresie avansată a cordonului Mielita transversală |
|--|--|

Degenerescenta combinata subacuta

- Este o tulburare nutrițională a SNC datorată vitaminei B₁₂ deficiență, inclusiv anemie pernicioasă.
- Deficitul de vitamina B₁₂ duce la lipsa de adenzilcobalamină care este necesară ca cofactor pentru conversia metilmalonil-CoA în succinil-CoA. Acest lucru duce la acumularea de metilmalonil-CoA, determinând o scădere a sintezei normale a mielinei și încorporarea acizilor grași anormali în lipidele neuronale.

- Starea este caracterizată prin demielinizarea tractului corticospinal și a coloanei posterioare. Se asociază de obicei cu neuropatie periferică, nevrita optică și modificări mentale.

Caracteristici clinice

- Debut subacut (peste săptămâni).
- Parestezie la nivelul membrelor inferioare, asociată cu ataxie senzorială.
- Examinarea arată o senzație tactilă afectată în distribuția mânușilor și ciorapilor.
- Poziția articulațiilor afectate și simțurile vibrațiilor.
- Absența smucituri de gleznă (datorită neuropatiei periferice asociate) cu răspuns plantar extensor și smucituri rapide ale genunchiului.
- Anemia megaloblastică este de obicei prezentă, dar nu neapărat.
- Se poate observa nevrita optică și demență asociate.
- Imagistica RM a măduvei spinării arată o hiperintensitate anormală crescută a semnalului T2 în coloanele posterioare și, ocazional, în coloanele laterale.

Tratament și prognostic

- Injectarea cu hidroxocobalamină sau cianocobalamină 1 mg pe zi timp de 5 zile, urmată de 1 mg o dată la 1-3 luni. După îmbunătățire, preparatul injectabil poate fi schimbat cu metilcobalamină orală.
- Anemia răspunde foarte bine la tratament.
- Ataxia și semnele senzoriale se îmbunătățesc bine dacă tratamentul este inițiat devreme.
- Demența și spasticitatea persistă adesea.

Q. Discutați etiologia, manifestările clinice, managementul și prognosticul bolii neuronului motor.

Etiologie

- Etiologia este necunoscută. Există pierderea neuronilor motori și glioză în cortexul motor, nucleele motorii ale trunchiului cerebral și cornul anterior al măduvei spinării cu degenerare a tractului corticospinal în măduva spinării.

Clasificare

Ereditar	Sporadic
<ul style="list-style-type: none"> • Boala Werdnig-Hoffmann [Atrofie musculară spinală infantilă (SMA infantilă)] • Boala Kugelberg-Welander [Atrofie musculară spinală a adolescentului (AMS adolescentului)] • Alții 	<ul style="list-style-type: none"> • Scleroza laterală amiotrofică (cea mai frecventă) • Atrofie musculară progresivă (PMA) sau atrofie musculară spinală (SMA) • Paralizie bulbară progresivă • Scleroza laterală primară (PLS) • Neuropatie motorie multifocală cu bloc de conducere

Caracteristici clinice

General

- Debut insidios și curs progresiv progresiv.
- Combinația de leziuni ale UMN și/sau LMN este caracteristică.
- Fasciculațiile larg răspândite sunt frecvente. Nu există implicare senzorială sau vezică urinară.
- Vârsta medie de debut este a șasea decadă.
- Patru modele sunt recunoscute în stadiile incipiente, care ulterior se îmbină unele cu altele.

Paralizia bulbară progresivă

- Disartrie, disfagie și disfonie.
- Deteriorarea articulației apare precoce, cu volum redus de vorbire.
- Dificultatea la înghițire și răgușeală apar mai târziu.
- Semne de paralizie bulbară adevărată (nucleară sau bulbară), precum și supranucleară (pseudobulbară) coexistă adesea.
- Pierderea și fasciculațiile limbii împreună cu spasticitatea.
- Smucitura maxilarului este exagerată.
- Labilitate emoțională cu răs și plâns necontrolat.

Scleroza laterală amiotrofică (ALS)

- Cel mai comun mod de debut.
- „Amiotrofic” înseamnă atrofie musculară, iar „scleroza laterală” se referă la modificări patologice ale măduvei spinării (și ale trunchiului cerebral) care includ degenerarea coloanelor laterale în care sunt localizate tracturile corticospinale.
- Începe la nivelul membrelor la aproximativ două treimi dintre pacienți (forma coloanei vertebrale); debut bulbar la o treime dintre pacienți.
- Afectarea bulbară poate fi UMN (paralizie pseudobulbară) sau de tip **LMN** (paralizie bulbară).
 - Paralizia bulbară este asociată cu slăbiciune facială superioară și inferioară și sărăcie a mișcărilor palatine cu pierdere, slăbiciune și fasciculație a limbii.
 - Paralizia pseudobulbară se caracterizează prin labilitate emoțională (cunoscută și sub numele de răs sau plâns patologic), smucitură a maxilarului și disartrie.
- În extremități:
 - În general, **LMN** semnează în membrele superioare și UMN semnează în membrele inferioare.
 - Scleroza laterală amiotrofică cu debut cervical prezintă simptome la nivelul membrelor superioare, fie bilaterale, fie unilaterale. Slăbiciunea proximală poate prezenta dificultăți în sarcinile asociate cu abducția umărului (de exemplu, spălarea părului, pieptănarea, etc.), iar slăbiciunea distală produce pierderea mușchilor mici ai mâinilor care se manifestă prin afectarea activităților care necesită prindere cu clește. Mai târziu, pierderea și fasciculația s-au extins la mușchii brațului proximal. La membrele superioare pot apărea atât semnele UMN, cât și LMN. Astfel, DTR la membrele superioare devine exagerat (implicarea UMN) în ciuda mușchilor atrofici. Membrele inferioare ar avea semne UMN (spasticitatea picioarelor, răspunsul plantar extensor și DTR exagerat la membrele inferioare).
 - Debutul lombar implică degenerarea celulelor cornului anterior din zona coloanei lombare și este asociat cu trăsăturile LMN la nivelul picioarelor, cum ar fi tendința de a se împiedica (căderea piciorului) sau dificultatea de a urca scările (slăbiciune proximală).
 - Debutul toracic este în general diagnosticat cu EMG paraspinal.
- Mișcărilor extraoculare, senzația și funcția vezicii urinare sunt de obicei normale.
- Depresia este frecventă la acești pacienți.
- Un diagnostic cert de SLA se face prin confirmarea unui curs progresiv de slăbiciune, cu constatări atât UMN cât și LMN în trei din patru regiuni anatomic definite ale corpului: craniobulbar, cervical, toracic și lombo-sacral.

Atrofie musculară progresivă (PMA) sau atrofie musculară spinală (SMA)

- SMA este împărțit în patru tipuri:
 - SMA tip I sau boala Werdnig-Hoffman, de obicei se prezintă înainte de vârsta de 6 luni. Bebelușii nu pot să stea singuri, iar moartea survine adesea înainte de 2 ani fără suport respirator.
 - Copiii cu SMA tip II devin simptomatici înainte de 18 luni, pot sta în picioare, dar nu pot sta în picioare fără ajutor, iar supraviețuirea este variabilă.
 - SMA de tip III (cunoscută și ca boala Kugelberg-Welander) se prezintă în adolescență. Pacienții pot merge sau alerga și pot supraviețui până la vârsta adultă.
 - Tipul IV SMA denotă cazuri de debut la adulți.

SMA de tip IV (SMA cu debut la adulți)

- Raportul bărbați și femei este de 5:1.
- Implicarea numai a **LMN-ului**.
- Căderea piciorului este manifestarea inițială și este de obicei unilaterală, ulterior devine bilaterală și simetrică.
- Pierderea și slăbiciunea mâinilor apar mai târziu.
- Reflexele tendinoase profunde diminuate sau absente.
- Răspândirea proximală a afecțiunii LMN la nivelul membrelor are loc treptat (ani mai târziu apar semnele UMN la nivelul membrelor).

Scleroza laterală primară (PLS)

- Este o formă rară de **MND**.
- Caracteristicile sunt limitate doar la neuronii motori superiori.
- Există tetrapareză progresivă cu paralizie pseudobulbară terminală.

Variante ale bolii neuronului motor

-
- | | |
|---------------------------------|-------------------------|
| • Boala neuronului motor Madras | • Tip hemiplegic de MND |
| • Amiotrofie monomelica | • ALS crural |

- Sindromul piciorului irosit
 - MND juvenilă din nordul Indiei
 - MND cu demență
 - MND cu parkinsonism
-

Boala neuronului motor Madras

- Vârsta de debut este de 20-30 de ani.
- Raportul bărbați:femei este de 2:1.
- Reprezintă 10% cazuri de MND în India de Sud.
- Slăbiciune treptată, asimetrică și epuizare a membrilor care progresează pe parcursul mai multor ani, împreună cu implicarea piramidală, producând în final o imagine a SLA.
- Slăbiciune a mușchilor faciali și bulbari (legată de nervii cranieni inferiori).
- Surditate neurosensorială și atrofie optică la mulți pacienți.
- Majoritatea pacienților supraviețuiesc peste 30 de ani de la debut.
- Citrat seric redus și niveluri crescute de piruvat seric.

Amiotrofia monomelica (boala Hirayama)

- Vârsta de debut 15-25 ani.
- Slăbiciune progresivă lent și epuizare limitată la un membru, în general membru superior. Membrele inferioare sunt de obicei cruțate.
- Cea mai frecventă implicare este a flexorilor cotului, urmate de mușchii mici ai mâinilor.
- Brahioradialis este cruțat.
- Semnele senzoriale, bulbare și piramidale sunt absente.

Curs

- Variantele sunt comune. Imaginile diferitelor categorii se îmbină și imaginea finală este de paralizie bulbară severă + semne UMN + LMN la toate cele patru membre. Conștientizarea deplină cu abilități intelectuale normale este menținută până la sfârșit.

Diagnostic

- Excluderea altor boli (boala neuronului motor secundar) este importantă deoarece multe dintre ele sunt tratabile. Acestea sunt enumerate în casetă.

<ul style="list-style-type: none"> • Tumori parasagitale • Tumori foramen magnum • Leziuni compresive ale măduvei spinării • Siringomielie • Polimiozită • Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică • Neuropatie motorie multiplă cu bloc de conducere • Paraneoplazice • Mielopatie HIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismul • Hiperparatiroidism • miastenia • Degenerescenta combinată subacută • Toxine (plumb, mercur, aluminiu) • Medicamente (fenitoina) • Radiația • Poliomielită • Atrofie multisistem
---	--

- Investigațiile includ radiografia coloanei vertebrale, EMG, viteza de conducere nervoasă (pentru a documenta implicarea LMN), RMN-ul coloanei vertebrale, testele funcției tiroidiene și ocazional puncție lombară.

Tratament

- Fără tratament medical curativ - ajutoare pentru mers, scaun cu roțile și fizioterapie.
- Altele includ ventilația non-invazivă.
- Tratamentele simptomatice includ utilizarea toxinei botulinice pentru a controla salivarea, gastrostomia pentru a reduce aspirația, baclofenul sau tizanidina pentru spasticitate și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei pentru depresie.
- Moartea apare din cauza pneumoniei sau a insuficienței respiratorii.
- Durata obișnuită de supraviețuire în paralizia bulbară este de aproximativ 2 ani, ALS 4-5 ani și PMA 8-10 ani.
- Starea finală constă în anartrie (disartrie severă care duce la lipsa de grai), afagie (incapacitate completă de a înghiți) și slăbiciune generalizată a membrilor la o persoană cu conștiință de cădere.
- Singurul medicament care are un efect modest asupra supraviețuirii este riluzolul, un blocant al canalelor de sodiu care inhibă eliberarea de glutamat.

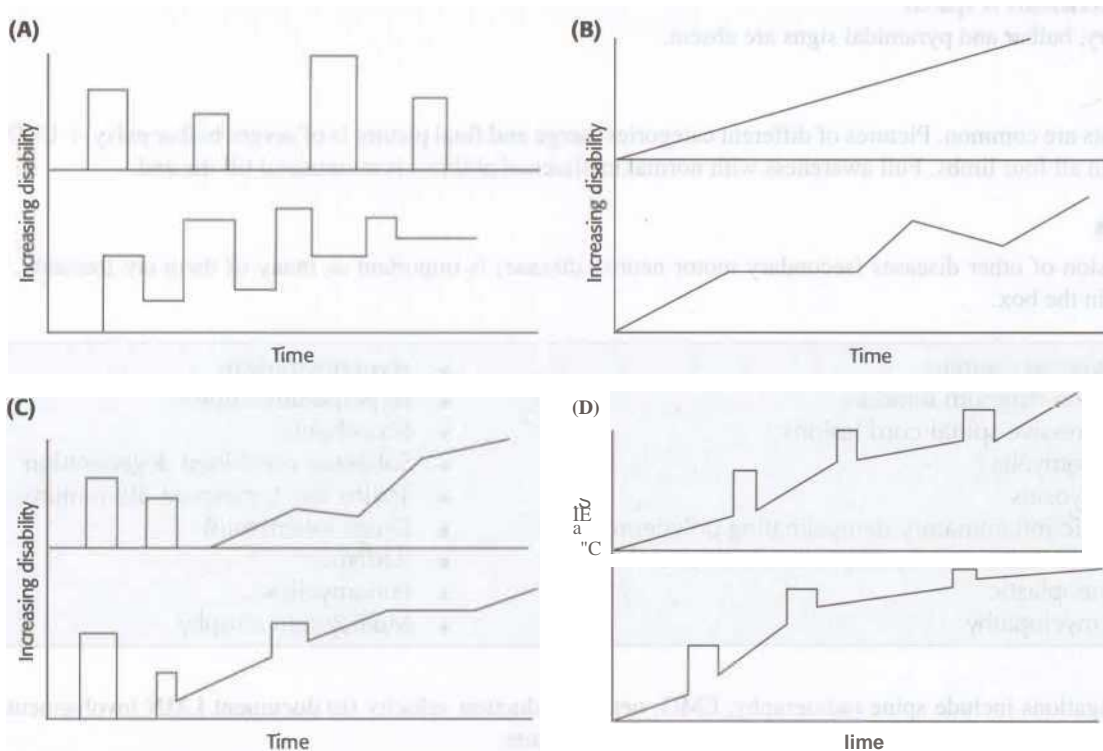
Q. Descrieți pe scurt clasificarea, caracteristicile clinice, investigațiile, diagnosticul și tratamentul sclerozei multiple.

- Scleroza multiplă (SM) este o boală autoimună a substanței albe care apare din cauza interacțiunii factorilor genetici cu factori de mediu necunoscuți. În unele cazuri, cortexul cerebral profund și nucleii cerebrali pot fi implicați.

- Cel mai frecvent afectează persoanele tinere și de vârstă mijlocie.
- Caracterizat prin inflamație cronică, demielinizare, pierdere axonală în multe cazuri, cu remisiuni și exacerbări ale simptomelor și semnelor clinice.

Clasificare

- Scleroza multiplă recidivantă-remisivă (RRMS)—85% cazuri; simptomele și semnele evoluează de obicei pe o perioadă de câteva zile, se stabilizează și apoi adesea se ameliorează, spontan sau ca răspuns la corticosteroizi, în câteva săptămâni. Pacienții sunt stabili clinic între aceste episoade. Deoarece nu toate recidivele remit complet invaliditatea se dezvoltă în timp odată cu acumularea treptată a deficitelor.
- Scleroza multiplă progresivă primară (PPMS)—10% cazuri; caracterizat prin progresia treptată a dizabilității fără recidive suprapuse.
- Scleroza multiplă progresivă secundară (SPMS) - caracterizată prin progresia treptată a dizabilității cu sau fără recidive suprapuse după RRMS inițial.
- Scleroza multiplă progresivă recidivă (PRMS)—5% cazuri; caracterizată prin progresia treptată a dizabilității de la debutul bolii cu recidive mai târziu în cursul bolii.



- (A) **RRMS.** Poate că există un deficit rezidual de la un atac, dar linia de bază dintre atacuri rămâne stabilă până la următorul atac.
- (B) **PPMS.** Nu există crize acute, ci o agravare treptată în timp.
- (C) **SPMS.** După un curs inițial de SMRR deficitul inițial se agravează treptat, cu sau fără atacuri acute intervenite.
- (D) **PRMS.** Începe ca SM progresivă primară, dar are atacuri acute ulterioare la un moment dat după debut.

Caracteristici clinice

Caracteristici motor

- Slăbiciune predominant a neuronului motor superior al mușchilor (reflexe tendinoase profunde, semnul Babinski și pierderea reflexelor abdominale).
- Pierderea mușchilor mâinilor și spasticitatea în cazuri avansate.

Caracteristici senzoriale

- furnicături și amorțeală frecvente.
- Pierderea senzorială obiectivă, inclusiv caracteristicile coloanei posterioare. Pierderea durerii și a senzației de temperatură mai puțin frecvente.

Alte caracteristici

- Semne cerebeloase frecvente. Dezechilibrul, ataxia trunchiului sau a membrelor, scanarea vorbirii și tremorul de intenție sunt frecvente în constatările cerebeloase.
- Nevrita optică apare de obicei la debutul bolii.
 - De obicei unilateral.
 - Durerea cu mișcarea oculară este frecventă (spre deosebire de nevrita optică ischemică care este nedureroasă).
 - Pacienții pot descrie o diminuare sau albire a culorii (desaturarea culorii).
 - Acuitatea vizuală poate fi sau nu afectată.
 - Pierderea câmpului vizual este adesea prezentă. Scotomul central este frecvent.
 - Discul optic apare adesea în întregime normal deoarece inflamația este predominant retrobulbară.
 - Un defect pupilar aferent este de obicei prezent la testul lanternei oscilante (pupila Marcus-Gunn). Elevii vor avea dimensiuni egale înainte de testare din cauza răspunsului consensual la lumină. Pentru testul cu lanternă oscilantă, luminarea asupra pupilei normale provoacă constricția ambelor pupile (reflex direct și consensual). Lumina este apoi rotită către pupila opusă (afectată). Ambele pupile se vor dilata din cauza defectului aferent.
 - Alte caracteristici oculare includ diplopia și nistagmusul. Pot apărea paralizia nervului cranian III și oftalmoplegia internucleară (de obicei bilaterală).
 - Efectul Pulfrich poate apărea atunci când latențele de conducere între ochi sunt inegale, rezultând un sentiment de dezorientare în traficul în mișcare.
- Implicarea vezicii urinare și a intestinului.
- Fenomenul lui Uhthoff este agravarea simptomelor la expunerea la căldură (baie cu apă caldă) sau exercițiu fizic și apare din cauza blocului de conducere.

Caracteristici paroxistice

- Nevralgie de trigemen
- Slăbiciune facială
- Vertij
- Disartrie
- Epilepsie
- Schimbări emoționale și iluzii
- Lhermitte (durere electrică fulgerătoare în gât cu radiații la umeri la flexia gâtului și apare din cauza implicării coloanei posterioare)

Diagnostic

- Vârsta de debut a SM între 10 și 50 de ani.
- Diagnosticul **SM** se bazează pe găsirea dovezilor clinice ale leziunilor SNC care sunt diseminate în timp și spațiu.
- Un episod acut trebuie să dureze cel puțin 24 de ore în absența febrei sau a tulburărilor metabolice.
- Diseminarea în timp înseamnă că există mai mult de un episod de disfuncție a SNC. Toate evenimentele care au loc în decurs de 30 de zile de la un eveniment sunt considerate a fi parte a unui singur eveniment.
- Diseminarea în spațiu indică implicarea a mai mult de o zonă a SNC. Atât diseminarea în timp, cât și în spațiu pot fi diagnosticate prin efectuarea unui RMN dacă doar un episod sau un singur loc este evident în istoric și examinare. Diseminarea în spațiu poate fi, de asemenea, documentată prin potențiale evocate care pot indica o zonă implicată, care în alt mod este asimptomatică.
- Prezența semnelor corticale proeminente, cum ar fi afazie, apraxie, convulsii recurente, pierderea câmpului vizual și demența precoce, precum și semne extrapyramidal, cum ar fi coreea și rigiditatea, exclude în general un diagnostic de **SM**.

Investigații

- Lichidul cefalorahidian: Creșterea celulelor ($<75/\text{mm}^3$), creșterea proteinelor ($<1000 \text{ mg/dL}$) și creșterea IgG. Electroforeza LCR arată benzi oligoclonale. Analiza LCR este probabil cea mai utilă pentru a exclude afecțiunile infecțioase sau neoplazice care imită SM.
- Potențialele evocate vizuale, auditive și somatosenzoriale prezintă prelungire și ajută la diagnosticarea implicării leziunilor clinic silențioase.
- RMN-ul este foarte sensibil pentru detectarea leziunilor care sunt de obicei periventriculare. Poate prezenta leziuni dispersate atât în timp (leziuni noi și vechi), cât și în spațiu (în diferite locații). La pacienții cu nevrită optică, secvențele T1 îmbunătățite cu gadolinium dezvăluie îmbunătățirea nervului optic la majoritatea pacienților.

Tratament

Exacerbare acută

- Metilprednisolon 1 g IV pe zi timp de 3 zile este terapia standard. Este urmată de prednisolon oral 60 mg timp de 5 zile și apoi este redusă treptat.

Medicamente modificatoare ale bolii

- Acestea includ interferonul 13-1b, interferonul 13-1a, mitoxantrona, acetat de glatiramer și natalizumab. Acestea sunt utilizate pentru a reduce progresia bolii și recidivele. Altele sunt fingolimod și teriflutimida.
- Poate folosit în soiurile RRMS și **SPMS**.
- Mitoxantrona este singurul medicament aprobat pentru boala progresivă.

Tratament simptomatic

- Spasticitate - baclofen (15-18 mg/zi), tizanidină (2-8 mg/zi) și diazepam (5-10 mg/zi)
- Durere - carbamazepină (100-1200 mg/zi), gabapentin (300-3600 mg/zi) și fenitoină (300-600 mg/zi)
- Simptome paroxistice - carbamazepină, gabapentin sau acetazolamidă
- Vezica spastică – anticolinergice precum oxibutinina (5 mg **TDS**), tolterodină (1-2 mg BID) sau propantelina (7,5-15 mg **QID**)

Î. Scrieți o scurtă notă despre neuromielita optică (boala lui Devic).

- O boală demielinizantă inflamatorie idiopatică distinctă de scleroza multiplă, care are probabil o istorie naturală mai proastă decât SM.
- Mai frecvent la femele.
- Nevrita optică poate fi unilaterală sau bilaterală. Este aproape întotdeauna acută, de obicei severă și poate fi asociată sau nu cu durerea retro-orbitală. Pierderea vizuală este frecventă.
- Disfuncția neurologică din cauza mielitei se agravează în câteva ore până la zile și implică funcția motrică, senzorială și sfincteriană.
- Tulburările autonome fatale pot apărea din cauza implicării fluxului autonom în mielita toracică.
- Implicarea inferioară a trunchiului cerebral poate apărea din mielita cervicală adiacentă și produce greață, sughit înfracabil și insuficiență respiratorie. În unele cazuri, hipotalamusul și alte zone ale creierului pot fi implicate. Implicarea diencefalică se poate manifesta ca hipersomnolență, narcolepsie, sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic sau neregularități menstruale.
- Frecvența ridicată a afecțiunilor autoimune coexistente, inclusiv LES, sindromul Sjogren, artrita reumatoidă juvenilă, boala Graves și hepatita autoimună,
- RMN-ul măduvei spinării ajută la diagnostic. Leziunile măduvei spinării sunt centrale, contigue și extinse longitudinal (implicând mai mult de trei segmente vertebrale spinale), implicând adesea substanța cenușie și seamănă cu cele ale MT acute complete. În schimb, în SM, implicarea măduvei spinării este periferică și limitată la unul sau două niveluri segmentare vertebrale.
- Anomaliile IRM cerebrale sunt prezente în multe cazuri, dar sunt destul de distincte de leziunile SM. Leziunile cerebrale sunt de obicei liniare, spre deosebire de leziunile ovale în SM.
- Benzile oligoclonale din LCR sunt mai puțin frecvente, în timp ce o pleocitoză neutrofilă (>50 celule/mm³) și >5 neutrofile/mm³ apare frecvent în timpul atacurilor acute.
- Unul sau mai mulți autoanticorpi, incluzând anticorpii antinucleari, anticorpii anti-ADN dublu catenar, antigenul nuclear extractibil și anticorpii antitiroizi sunt prezenți în mod obișnuit în momentul diagnosticării.
- Un alt autoanticorp prezent în mod obișnuit în ser este NMO IgG care este direcționat împotriva acvaporinei-4 a canalului de apă (acvaporinele sunt proteine ale canalelor de apă membranare importante în menținerea homeostaziei fluidelor în creier).

Curs

- Nevrita optică și mielita pot apărea simultan sau în atacuri distincte separate de săptămâni până la ani. În plus, NMO poate urma un curs monofazic sau recidivant. Pacienții cu un curs monofazic au nevrita optică la ambii ochi și mielită într-un interval scurt și apoi nu au recidivă.
- Spre deosebire de SM, un curs secundar de progresie este neobișnuit în NMO.
- Pentru o treime care au un curs monofazic, supraviețuirea medie este de 90% în 5 ani. Pentru celelalte două treimi, însă, care au curs recidivant, rata de supraviețuire după 5 ani este de 68%.

Tratament

- Atacurile de neuromielita optică sunt mai severe, mai rar răspund la steroizi și adesea duc la morbiditate și mortalitate semnificativă din insuficiența respiratorie ca urmare a mielopatiei cervicale.

- Steroizi intravenosi pentru atac acut.
- Imunosupresoare pentru profilaxie (steroizi orali + azatioprină sau micofenolat mofetil; rituximab).

Q. Enumerați manifestările neurologice comune ale deficitului de vitamine.

Manifestări neurologice

Vitamina	Stare de deficit
<ul style="list-style-type: none"> • Vitamina A • Vitamina D • Vitamina E 	Orbirea nocturnă Miopatia osteomalaciei Sindrom spinocerebelos (ataxie cerebeloasă, hiporeflexie, pierderi proprioceptive și vibratorii și un răspuns plantar extensor), neuropatie periferică, scotoame vizuale, crampe musculare
<ul style="list-style-type: none"> • Complex de vitamine B <ul style="list-style-type: none"> • tiamină (B₁) 	Senzomotorie, polineuropatie distală (beriberi), encefalopatie Wernicke, psihoza Korsakoff
<ul style="list-style-type: none"> • Riboflavină (B₂) • niacina 	Polineuropatie Demență (Pellagra include diaree, dermatită și demență), spasticitate, mioclonie, neuropatie periferică
<ul style="list-style-type: none"> • Piridoxină (B₆) 	Polineuropatie, convulsii la copii (neuropatie pură senzorială cu intoxicație cu B ₆)
<ul style="list-style-type: none"> • Cobalamină (B₁₂) 	Degenerescenta combinata subacuta, nevrita optica, dementa, neuropatie periferica

Î. Ce este neuropatia periferică?

Î. Care sunt cauzele frecvent întâlnite ale polineuropatiilor? Discutați prezentarea clinică, investigațiile și managementul polineuropatiilor.

Î. Care sunt condițiile asociate cu neuropatiile autonome semnificative?

Definiție

- Orice tulburare a sistemului nervos înamic care se află în afara pia mater (sistemul nervos periferic) este considerată neuropatie periferică.
- Polineuropatia este un sindrom clinic definit, constând în implicarea simetrică a tuturor neuronilor periferici pentru a rezulta un tablou clinic caracteristic.
- Mononeuropatia este implicarea unui nerv. Majoritatea cazurilor se datorează comprimării unui nerv (de exemplu sindromul tunelului carpian). Nervii implicați în mod obișnuit sunt nervii ulnari, mediani, radiali și peroneali. Diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză de mononeuropatie non-compresivă.
- Mononevrita multiplex este implicarea mai multor nervi periferici, separați atât în localizare anatomică, cât și temporal. Diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză.

Tipuri de neuropatie periferică și cauzele lor

Tastați ^e	Site	Cauze
<ul style="list-style-type: none"> • Monoradiculopatie 	Rădăcina coloanei	Traume, tumori, proeminență discală
<ul style="list-style-type: none"> • Poliradiculopatie 	Rădăcinile coloanei	Arahnoidita, sindrom GB
<ul style="list-style-type: none"> • Plexopatie <ul style="list-style-type: none"> • Brahial • Lombo-sacral 	Plex Plex	Traume, tumori, nevralgii, radioterapie Tumori, traumatisme, idiopatice, radioterapie
<ul style="list-style-type: none"> • Mononeuropatie* 	Un singur trunchi nervos	Traumă, capcană, lepră, tumoră
<ul style="list-style-type: none"> • Mononevrita multiplex* 	Trunchiuri nervoase multiple	(neurofibrom), infarct Lepră, traumatisme, diabet, PAN, presiune familială neuropatie senzitivă
<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatie* 	Generalizat	Urmează o listă separată

*vezi 408

Neuropatie focală (mononeuropatie)	Mononevrita multiplex
<ul style="list-style-type: none"> • Lepră • Prinderea <ul style="list-style-type: none"> • Mixoedem • Artrita reumatoidă • amiloidoza • Acromegalie • Traume • leziuni ischemice <ul style="list-style-type: none"> • Diabet zaharat • Vasculita • Sarcoidoza 	<ul style="list-style-type: none"> • Lepră • Diabet zaharat • Vasculita <ul style="list-style-type: none"> • Poliarterita nodoasă • Lupus eritematos sistemic • sindromul Sjogren • Arterita temporală • Sarcoidoza • Infecția cu HIV • Sindrom paraneoplazic • Saturnism • Policitemie • Crioglobulinemie

Clasificarea și cauzele polineuropatiei

Cauza	Natura (clinic)	Natura (patologică)
Acut		
• sindromul GB	Motor	Demielinizant
• Poliarterita nodoasă	Motor senzorial	ischemic
• Difterie	Motor	Demielinizant
• Dapsone	Motor senzorial	Amestecat
• Porfirie acută intermitentă	Motor	Demielinizant
Subacută		
• Deficiență nutrițională	Motor senzorial	Axonal/mixt
• Toxine <ul style="list-style-type: none"> • Arsenic • Plumb 	Senzorial Motor	Axonal/mixt Demielinizant
• Droguri <ul style="list-style-type: none"> • Clorochina • Fenitoină • Vincristine 	Motor senzorial Motor senzorial Motor senzorial	Amestecat Amestecat Amestecat
• Toxine industriale <ul style="list-style-type: none"> • Tetraclorura de carbon • Acrilamidă • Coloranți anilină 	Senzorial Senzorial Senzorial	Axonal Axonal Axonal
Cronic		
• Diabet	Motor senzorial	Amestecat
• Carcinom	Senzorial	Axonal
• Demielină inflamatorie cronică-poliradiculoneuropatia care (CIDP)	Motor senzorial	Demielinizant
• Hipotiroidism	Senzorial	Amestecat
• Ereditar	Senzorial sau motor sau mixt	Demielinizant, axonal sau mixt

Neuropatii simetrice proximale si distale

Neuropatie simetrică proximală (în principal)	Neuropatie senzorio-motorie simetrică distală
<ul style="list-style-type: none"> • sindromul GB • Alcoolism cronic inflamator demielinizant • Ioneuropatie (CIPD) • Diabet zaharat • Porfirie acută intermitentă • Difterie • HIV/SIDA • Hipotiroidismul 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabet zaharat • Deficit de vitamina B₁₂ • Deficitul de tiamină • Polineuropatia bolilor critice • Boli ale țesutului conjunctiv (vasculitice) <ul style="list-style-type: none"> • Artrita reumatoidă • Poliarterita nodoasă • Lupus eritematos sistemic • Crioglobulinemie • SIDA • Sarcoidoză • Neuropatie toxică (acrilamidă, disulfură de carbon, compuși organofosforici, intoxicație cu arsenic și mercur) • Medicamente (vincristină, izoniazidă, didanozină, dapsonă, cisplatină)

Condiții asociate cu neuropatii autonome semnificative

<ul style="list-style-type: none"> • sindrom GB • Diabet 	<ul style="list-style-type: none"> • Porfirie acută intermitentă • Anumite neuropatii specifice determinate genetic
--	---

Polineuropatia

- Fibrele nervoase periferice pot fi clasificate în funcție de dimensiune, care se corelează cu gradul de mielinizare:
 - Fibrele nervoase mari sunt puternic mielinizate și includ fibre Aα, care mediază puterea motorie și fibre A-β, care mediază senzația de vibrație și atingere.
 - Fibrele de dimensiuni medii, cunoscute sub numele de fibre A-γ, sunt, de asemenea, mielinizate și transportă informații către fusurile musculare.
 - Fibrele mici includ fibre A-δ mielinizate și fibre C nemielinice, care includ fibre somatice (care mediază durerea și senzațiile termice) și fibrele autonome.
- Când corpul celular sau axonul sau mielina este locul bolii, neuronul care este cel mai lung este afectat mai devreme. Prin urmare, perturbarea precoce apare în punctul cel mai distal al corpului.
- În funcție de cauza și patologia subiacentă, neuropatiile pot fi pur motorii, predominant motorii, pur senzoriale sau senzoriomotorii, dar cel mai frecvent amestecate cu un grad egal de implicare.
- Cauzele comune ale polineuropatiei cu fibre mici includ diabetul zaharat (sindromul picioarelor arzătoare), alcoolismul, deficitul de vitamina B₁₂, amiloidoză, pelagra, intoxicația cu arsenic, induse de medicamente (antiretrovirale, cisplatină, izoniazidă, nitrofurantoină, vincristină), infecția HIV și paraneoplazice.
- Din punct de vedere electrofiziologic, este posibilă diferențierea neuropatiilor în demielinizante, axonale sau mixte care ajută la îngustarea posibilităților de diagnostic.

Caracteristici clinice

- Debutul poate fi acut (de câteva ore până la zile), subacut (în decurs de 4 săptămâni) sau cronic (pe luni și ani), în funcție de cauza subiacentă.
- Simptomele senzoriale pot apărea în două moduri diferite. Simptomele senzoriale pozitive apar atunci când senzația aberantă apare în absența stimulării normale. Simptomele negative apar atunci când stimulii adecvați nu reușesc să producă un răspuns senzorial.

Caracteristicile comune sunt paresteziile distale (simptome pozitive) inițial la degetele de la picioare care urcă până la gleznă și picior simetric pe ambele părți. Se asociază cu tulburări ale senzațiilor tactile și proprioceptive (simptome negative).

- Smucitura gleznei se pierde foarte devreme (poate prezent în neuropatiile axonale).
- Mai târziu, simptomele apar la degete și urcă până la încheietura mâinii.
- În funcție de natura patologiei, slăbiciunea musculară apare inițial la degetele de la picioare, glezna și degetele și încheietura mâinii în această ordine. Pierderea musculară se dezvoltă într-o perioadă de timp. Slăbiciunea proximală inițială în neuropatii sugerează o implicare radiculară (rădăcini nervoase) sau o implicare primară a mușchilor (miopatie).
- Fasciculațiile sunt rare; atunci când este prezent, sugerează implicarea axonală motorie distală sau, mai probabil, boala celulelor cornului anterior.
- Implicarea autonomă provoacă hipotensiune ortostatică, diaree nocturnă, intoleranță la căldură și transpirație excesivă localizată în zonele neafectate.
- Alte simptome ale disfuncției autonome includ disfuncția vezicii urinare (atonice) manifestată prin dificultăți de micționare, impotență sexuală, ejaculare retrogradă, scăderea lacrimării și anomalii pupilare.
- Caracteristicile implicării fibrelor mici includ următoarele:
 - Durere arzătoare, amorțeală, furnicături la nivelul picioarelor care se extinde proximal într-o distribuție ciorapi-mănuși
 - Simptomele se agravează de obicei noaptea și afectează adesea somnul.
 - Alodinie (percepția stimulilor nedureroși ca fiind dureroși), hiperalgezie (percepția stimulilor dureroși ca fiind mai dureroși decât era de așteptat) sau reducerea senzației de înțepătură și termică în zona afectată.
 - Senzația de vibrație poate fi ușor redusă la nivelul degetelor de la picioare.
 - Se păstrează forța motrică, reflexele tendinoase și propriocepția (deoarece sunt funcții ale fibrelor nervoase mari).
 - Caracteristicile autonome pot fi prezente.
- Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (CIDP) este caracterizată prin slăbiciune progresivă a membrelor proximale, areflexie și pierderea senzitivă a fibrelor mari (parestezii distale, echilibru deficitar și propriocepție afectată). Vârful caracteristicilor clinice apare la cel puțin 8 săptămâni de la debut. Se asociază cu disocierea albuminocitologică în lichidul cefalorahidian (albumină crescută cu celule aproape normale).
- Descoperirile sistemice suplimentare sunt foarte importante, deoarece adesea oferă indicii asupra patologiei de bază.
 - Semne de deficiență nutrițională.
 - Semne sistemice de toxicitate a medicamentelor și toxinelor.
 - Prezența malignității sau a tulburării țesutului conjunctiv.
 - Prezența scheletului (pes cavus, degete în ciocan și cifoscolioză), implicare vizuală sau auditivă în neuropatiile ereditare.

Cauzele îngroșării nervilor

- Lepră
- Acromegalie
- amiloidoza
- Neurofibromatoza
- Infiltrarea nervilor de către limfom
- Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie cronică
- Bolile Charcot-Marie-Tooth
- Boala Refsum

Investigații

- Poate fi minimizat pe baza unei evaluări clinice amănunțite.
- Dacă nu există indicii clinice, sunt necesare următoarele investigații :

Investigații de rută în neuropatia periferică

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Biochimia sângelui <ul style="list-style-type: none"> • zahăr • Teste ale funcției renale • Teste ale funcției hepatice • Teste ale funcției tiroidiene • Imunoglobulinele serice Nivelul de vitamina B₁₂ | <ul style="list-style-type: none"> • Serologie <ul style="list-style-type: none"> • HBsAg • Factorul de anticorpi antinucleari • Factorul reumatoid • Studii de electrodiagnostic • Evaluarea LCR • Biopsie nervoasă |
|---|--|

- Studiile de conducere nervoasă definesc distribuția și amploarea neuropatiei și diferențiază procesul axonal și demielinizant. În neuropatia cu fibre mici aceste teste sunt normale.
- Biopsie cutanată în cazul neuropatiei suspectate de fibre mici.

Tratament

- Tratamentul curativ depinde de cauza de bază.
- Corticosteroizii, imunoglobulina intravenoasă și schimbul de plasmă sunt utili în CIDP
- Tratamentul simptomatic include următoarele:
 - Paretezii—carbamazepină 300-1200 mg/zi, amitriptilină 25-50 mg/zi sau aspirina 350-1200 mg/zi.
 - Slăbiciune-fizioterapie și reabilitare ocupațională.
 - Tulburări autonome - depinde de implicarea organului final, de exemplu îngrijirea vezicii urinare, gestionarea hipotensiunii posturale etc.

Î. Cum veți diferenția între neuropatia axonală și neuropatia demielinizantă?

Caracteristici	Neuropatie demielinizantă	Neuropatie axonală
• Debut	Acut sau insidios	Insidios
• Model de implicare	Pierdere senzorială minimă	Mănuși și distribuirea stocului de pierdere
• Refluxuri	Pierderea tuturor reflexelor tendinoase profunde	Conservarea DTR proximală cu excentia reflexului apleznei
• Model de recuperare	Recuperare rapidă (pe câteva zile până la săptămâni)	Recuperare de la luni la ani (dacă apare)
• Deficit senzorial	Mai puțin	Comun
• Imunizarea centrală	Rar	Datorită agenților toxici
• Proteina LCR	Ridicat	Normal
• Conducție nervoasă	Foarte lent	Normal sau ușor lent

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul Guillain-Barre (sindrom GB), polineuropatia post-infecțioasă, polineuropatia inflamatorie acută sau poliradiculoneuropatia acută inflamatorie demielinizantă (AIDP).

- Sindromul GB (GBS) este cea mai comună polineuropatie acută demielinizantă despre care se presupune că este de natură autoimună.
- Afectează oamenii la orice vârstă.
- Urmează de obicei infecții virale, rareori după o intervenție chirurgicală sau imunizare.

Patogeneza

- Patogeneza exactă nu este cunoscută.
- Sindromul GB este o tulburare inflamatorie monofazică mediată imunologic a nervilor periferici. Demielinizarea multifocală cu inflamație are ca rezultat blocarea conducerii. Formele severe prezintă degenerare axonală secundară.
- Sindromul GB urmează de obicei după o infecție. Anticorpii antigangliozidici sunt observați la cel puțin o treime dintre pacienții cu GBS. Acești anticorpi par să reacționeze încrucișat cu antigenele din lipopolizaharidele unor agenți infecțioși antecedente. Acești anticorpi acționează împotriva gangliozidelor, cum ar fi GM1, distribuite în toată mielina din sistemul nervos periferic.
- Atât mecanismele imune celulare, cât și umorale joacă probabil un rol în dezvoltarea sa.
- Deoarece inflamația este importantă în patogeneza sa, sindromul GB este cunoscut și sub numele de polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută (AIDP).

Caracteristici clinice

- Este o tulburare acută.
- De obicei, progresează timp de câteva zile și rareori până la 1 lună.
- Este o neuropatie motorie predominantă.
- Constatările senzoriale sunt minime și constau în paretezii distale cu simțul poziției articulației ușor perturbat.

- Paralizia motorie este mai izbitoare și este simetrică, implicând mușchii proximali mai mult decât distali. Începe la nivelul picioarelor, progresând pe parcursul mai multor zile pentru a implica brațele, fața și ochii (paralizie ascendentă).
- Reflexele sunt absente.
- 50% prezintă slăbiciune bifacială.
- Unele prezintă slăbiciune musculară bulbară.
- Paralizia respiratorie apare la câțiva.
- Tulburările autonome apar la câțiva, ducând la fluctuații bruște ale TA și ale ritmului cardiac.
- Implicarea vezicii urinare este rară și, chiar și atunci când este văzută, este ușoară și durează cu greu mai mult de 1 săptămână.
- Nivelul senzorial clar și implicarea marcată a vezicii urinare sunt împotriva diagnosticului de sindrom GB.
- În mod similar, răspunsul extensor plantar este extrem de rar.

Sindromul Miller Fisher

- Este o variantă a sindromului GB și se caracterizează prin areflexie, ataxie și oftalmoplegie fără slăbiciune semnificativă a membrelor.
- Adesea precedat de infecția cu *Campylobacter jejuni* (producând de obicei diaree).

Alte Variante

- Neuropatia axonală motorie acută.
 - Progresează mai rapid și are un vârf mai devreme decât GBS demielinizant
 - Reflexele tendinoase sunt relativ conservate sau chiar exagerate
 - Disfuncția autonomă este rară
- Neuropatia axonală acută motorie și senzorială.

Curs

- Slăbiciunea musculară progresează treptat pe parcursul a 1-3 săptămâni și apoi se stabilește în următoarele câteva zile până la săptămâni înainte de recuperarea treptată. La recuperare, aproape 15% dintre pacienți nu au niciun deficit, în timp ce deficiențele minore și deficiențele majore apar în aproape 70% și, respectiv, 5-10% din cazuri.

Investigații

- LCR devine anormal după o săptămână de boală și prezintă proteine crescute ($> 45 \text{ mg/dL}$), zahăr normal și număr de celule (în general $< 10/\text{mm}^3$; rareori numărul de celule poate ajunge până la $50 \text{ de celule/mm}^3$, dar niciodată peste aceasta). Aceasta este cunoscută sub denumirea de disociere toxică albuminocită.
- Studiile privind viteza de conducere nervoasă arată încetinirea vitezelor (model de demielinizare).
- Porfirie acută intermitentă, nevrita post-difterică și polineuropatiile acute induse de medicamente vor trebui excluse.

Tratament

- Managementul imediat al unui pacient cu sindrom GB constă în întreținerea căilor respiratorii, a respirației și a circulației. Aerisiți dacă pacientul dezvoltă insuficiență respiratorie.
- Monitorizați pulsul, TA și activitatea cardiacă folosind un monitor cardiac, deoarece acești pacienți au instabilitate autonomă.
- Steroidii sunt de puțină valoare la acești pacienți.
- S-a demonstrat că plasmafereza și imunoglobulina intravenoasă ($0,4 \text{ g/kg/zi}$ timp de 5 zile sau 2 g/zi timp de 2 zile) accelerează recuperarea.

Î. Discuțați caracteristicile clinice, investigațiile și managementul miasteniei gravis.

Q. Descrieți pe scurt testul cu edrofoni (testul Tensilon).

- Miastenia gravis (MG) este o afecțiune autoimună în care sunt produși anticorpi împotriva receptorilor de acetilcolină localizați la nivelul plăcilor terminale motorii din joncțiunile mioneurale.
- Anticorpii sunt produși de limfocitele B care sunt reglați defect de limfocitele T. Toleranța limfocitelor T la autoantigene este stabilită în timus, dar în MG această toleranță este pierdută, ceea ce are ca rezultat producerea de autoanticorpi împotriva receptorilor de acetilcolină.
- Hiperplazia timică este observată la aproximativ 65% dintre pacienții cu MG, iar timoamele sunt prezente la aproximativ 10% dintre pacienții cu MG.

Caracteristici clinice

- Vârsta de debut este de 15-50 de ani.
- Femeile sunt mai afectate decât bărbații.
- Remisiile și recidivele sunt observate în cursul timpuriu al bolii.
- Caracteristica caracteristică este oboseala ușoară asociată cu pareza mușchilor.
- Conracțiile repetate agravează slăbiciunea.
- Odiha îmbunătățește forța musculară.
- Reflexele și senzațiile sunt normale.
- Variația diurnă este prezentă.
- Mușchii oculari sunt cel mai frecvent afectați, rezultând ptoză și diplopie. Elevii nu sunt implicați.
- Implicarea mușchilor bulbari are ca rezultat disfagie, regurgitare nazală și dificultăți de vorbire (voce nazală).
- Implicarea mușchilor membrelor este de grup proximal, ceea ce duce la dificultăți în ridicarea brațului deasupra umărului și probleme la ridicarea din pozițiile ghemuit sau șezând.
- Implicarea mușchilor respiratori are ca rezultat criza miastenică și poate provoca moartea.
- MG este denumită MG oculară atunci când slăbiciunea este exclusivă pentru pleoape și mușchii extraoculari și MG generalizat când slăbiciunea se extinde dincolo de acești mușchi oculari.

Exacerbarea slăbiciunii

- Pacienții tratați cu agenți anticolinesterazici pot prezenta o exacerbare a slăbiciunii din cauza (i) crizei miastenice sau (ii) crizei colinergice. Alte cauze ale insuficienței respiratorii acute din cauza slăbiciunii neuromusculare includ mușcătura de șarpe, botulismul, intoxicația cu organofosforici, sindromul GB și polimiozita.
 - Criza miastenică apare la pacienții cu MG care fie nu urmează niciun tratament, fie sunt subtratați din cauza dozelor mici sau a dezvoltării rezistenței la medicamente. Alți factori precipitanți includ efortul, temperaturile extreme, infecțiile, intervențiile chirurgicale, traumatismele și utilizarea altor medicamente care pot crește slăbiciunea miastenică (vezi mai jos). Prin definiție, criza miastenică se caracterizează prin slăbiciune severă a bulbilor (inervați de nervi cranieni) și/sau a mușchilor respiratori, suficientă pentru a determina incapacitatea de a menține o ventilație adecvată, determinând insuficiență respiratorie care necesită ^aportare artificială sau suport ventilator.
 - Criza colinergică apare ca urmare a supradozajului relativ de medicamente anticolinesterazice. Pacienții prezintă - caracteristici musca rinice (salivație excesivă, lacrimare, mioză, dureri abdominale, diaree, secreții bronșice crescute și incontinență urinară) împreună cu insuficiență respiratorie. Cu toate acestea, poate fi dificil să diferențiem această afecțiune de criza miastenică numai din motive clinice.

Investigatii

Testul Tensilon (Testul Edrofoniu)

- Edrophonium este un inhibitor al acetilcolinesterazei cu acțiune rapidă. Are o durată scurtă de acțiune și inversează dramatic slăbiciunea musculară în miastenie. La adulți, se administrează o injecție de 2 mg ca doză de test (pentru a verifica toleranța) urmată de încă 8 mg care are ca rezultat ameliorarea dramatică a ptozei, diplopiei, vocii nazale etc. în 30 de secunde și persistă până la 1-2 minute. Testul pozitiv este foarte sugestiv pentru MG. În alte tulburări neuromusculare pot apărea ameliorări limită sau ușoare. Efectele secundare precum crampele abdominale pot fi ameliorate de atropină.

Alții

- Radiografie toracică și scanare CT pentru mărirea timului.
- Teste ale funcției tiroidiene (10% pot avea hipertiroidism asociat).
- Nivelurile anticorpilor receptorilor de acetilcolină (prezente la >90% pacienți cu miastenie generalizată).
- Anticorpi anti-proteină specifică mușchilor (tirozin) kinază (anti-MuSK) la mulți pacienți care sunt negativi pentru anticorpii receptorilor ACh.
- Pacienții cu MG asociat cu anticorpi MuSK sunt de obicei femei mai tinere care prezintă slăbiciune facială, bulbară și respiratorie predominantă, atrofie linguală și slăbiciune relativ ușoară a membrelor.
- Studii de electrodiagnostic (testare de conducție nervoasă, stimulare nervoasă repetitivă, teste de efort și, în anumite cazuri, EMG cu o singură fibră).
- Testul cu gheață: La un pacient cu ptoză se pune un cub mic de gheață peste pleoapă timp de aproximativ 2 minute. Îmbunătățirea ptozei după această procedură sugerează o tulburare a transmiterii neuromusculare.

management

- Anticolinesterazele sunt eficiente în ameliorarea simptomatică. Neostigmină (15 mg) 1-2 comprimate, de trei până la șase ori pe zi sau piridostigmină 60-120 mg de trei până la șase ori pe zi. Doza este titrată în funcție de nevoia pacientului. Efectele secundare sistemice colinergice, cum ar fi crampe abdominale și creșterea salivăției, sunt gestionate cu propanterolol 15 mg de 2-3 ori pe zi. Piridostigmina este în general mai bine tolerată decât neostigmina datorită mai puține efecte secundare gastrointestinale. Doza excesivă de anticolinesterază poate duce la slăbiciune musculară colinergică asociată cu transpirație excesivă, salivăție, lacrimare, diaree și pupile mici. Se poate diferenția de slăbiciunea miastenică prin testul edrofoniu. Răspunsul la tratament cu anticolinesteraze este mult mai puțin favorabil în MG anti-MuSK, cu un risc semnificativ crescut de criză miastenică.
- Corticosteroizii sunt utili în inducerea și menținerea remisiunii. Cu toate acestea, la aproximativ 15% pacienți, corticosteroizii pot agrava simptomele temporar în timpul perioadelor inițiale de tratament și pot precipita criza miastenică.
- Timentomă poate induce remisie atunci când boala este generalizată și nu a fost cronică. Se recomandă și la pacienții cu timom. Timentomă poate reduce sau nu necesarul de steroizi.
- Imunosupresia cu azatioprină, ciclofosfamidă, ciclosporină, tacrolimus sau micofenolat de mofetil este recomandată atunci când doza necesară de steroizi este prea mare pentru a menține remisiunea. Rituximab a fost folosit și în cazuri refractare.
- Schimbul de plasmă și imunoglobulina intravenoasă sunt utile pentru inducerea unei remisiuni pe termen scurt, cum ar fi înainte de intervenția chirurgicală sau în timpul crizei miastenice.
- În unele cazuri, pot fi necesare măsuri de susținere, cum ar fi asistența ventilatorie și hrănirea cu sondă nazogastrică.

Medicamente care pot agrava miastenia gravis

- Antibiotice - aminoglicozide (cel mai important), polimixine, colistina, tetraciclina, fluorochinolone, macrolide, ritonavir
- Medicamente cardiovasculare - lidocaină, 13-blocante, blocante ale canalelor de calciu, chinidină, procainamidă
- Altele – clorochină, penicilamină, interferoni, statine, substanțe de contrast iodate, litiu, carbamazepină, fenitoină, relaxante musculare, blocante neuromusculare asemănătoare curarelor, magneziu

Prognost

- Prognosticul este variabil. Decesele sunt frecvente dacă criza apare în primii 2-3 ani. Decesele apar rar după 5-7 ani de boală.

Q. Explicați distrofiile musculare sau miopatiile ereditare.

- Grup de afecțiuni ereditare caracterizate prin pierderea progresivă a mușchilor și slăbiciune cu trăsături histopatologice ale mușchiului „distrofic” (variația dimensiunii fibrelor musculare, degenerarea și regenerarea fibrelor musculare și înlocuirea mușchilor cu fibroză și grăsime).

Clasificare

<ul style="list-style-type: none"> • Distrofii musculare legate de X <ul style="list-style-type: none"> • Distrofia musculară Duchenne • Distrofia musculară Becker • Distrofia musculară Emery-Dreifuss • Distrofii musculare autosomale (pot fi dominante sau recesive) <ul style="list-style-type: none"> • Distrofia musculară a centurii membrelor • Alții 	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofii musculare autosomale dominante <ul style="list-style-type: none"> • Distrofia musculară facioscapulohumerală • Distrofie musculară oculară • Distrofia musculară oculofaringiană • Distrofia miotonică • Sporadic <ul style="list-style-type: none"> • Distrofie musculară congenitală
--	--

Distrofia musculară Duchenne

- Tulburarea recesivă legată de X este cauzată de absența distrofinei din cauza mutației genei distrofiei musculare Duchenne (DMD) (cunoscută și sub numele de distrofina).
- Debut între 3 și 5 ani.
- Mușchii proximali ai membrelor inferioare sunt afectați mai întâi, urmați de mușchii proximali ai membrelor superioare. Băieții cad frecvent.
- La ridicarea de pe podea, pacientul își folosește mâinile pentru a se urca singur (semnul lui Gower).

- Mai târziu, mușchii gâtului, mușchii extraoculari, diafragma și mușchii faciali implicați.

- Pacientul este imobilizat la pat până la vârsta de 10 ani.
- Pseudohipertrofie a mușchilor gambei și ocazional a mușchilor deltoizi.
- Alte caracteristici includ contracturi, macroglosie, absența dinților incisivi, retard mintal, atrofie scheletică și implicare cardiacă (tahicardie, unde R înalte în derivațiile precordiale drepte, unde Q profunde în derivațiile membre și precordiale stângi). ■
- Creatinkinaza serică crescută la cel puțin 20 de ori mai mult decât normal.
- EMG prezintă un model miopatic (potențial de acțiune musculară mic, de scurtă durată și polifazic).
- Biopsia musculară arată fibre musculare de dimensiuni diferite, precum și grupuri mici de necroză și fibre regenerabile. De asemenea, arată deficiența distrofinei (o proteină prezentă pe suprafața interioară a sarcolemei) prin testul Western blot.
- Tratamentul cu prednisolon poate încetini progresia până la 3 ani. Altele includ fizioterapie, managementul complicațiilor respiratorii și cardiace și menținerea nutriției.

Distrofia musculara Becker

- Tulburare recesivă legată de X care rezultă din deficit parțial de distrofina.
- Debut între 5 și 25 de ani.
- Mușchii pelvini și pectorali sunt implicați predominant.
- Pacientul nu poate merge după aproximativ 25 de ani de la debut.
- Slăbiciunea facială semnificativă nu este obișnuită.
- Caracteristicile asociate includ implicarea cardiacă, contracturile și hipertrofia mușchilor.
- CK seric este crescut.
- EMG arată model miopatic.

Distrofia miotonică

- Tipul 1 mai frecvent decât tipul 2.
- Autozomal dominant.
- Debut în a doua decadă de viață.
- Aspect tipic „cu fața de secure” din cauza atrofiei și slăbiciunii temporalului, maseterului și mușchilor faciali.
- Flexorii gâtului, mușchii sternocleidomastoidieni și distali ai membrelor afectați precoce.
- Dis artrită, voce nazală și dificultăți de înghițire din cauza implicării palatine, faringiene și limbii.
- Mușchii proximali rămân puternici.
- Miotonie:
 - Percuția mușchilor tanali sau a limbii produce contracție fără relaxare imediată.
 - Relaxarea lentă a prinderii mâinii după o închidere voluntară forțată.
- Chelie frontală.
- Defecte de conducere cardiacă; poate produce moarte subită.
- Prolapsul valvei mitrale.
- Altele includ cataracta, atrofia gonadală, rezistența la insulină și deficiența intelectuală.
- CK seric normal sau ușor crescut.
- EMG arată semne de miotonie.
- De obicei, miotonia nu necesită tratament. Dacă este severă, poate fi utilizată fenitoină sau mexiletină.
- Stimulator cardiac, dacă defectele de conducere cardiacă produc simptome.

Q. Diagnosticul diferențial al pierderii mușchilor mici ai mâinii.

- Mușchii intrinseci ai mâinii sunt alimentați de miotomii C8 și T1 prin nervii mediani și ulnari.

Cauze

Site	Cauze
<ul style="list-style-type: none"> • Leziuni ale măduvei spinării 	Boala neuronului motor, siringomieli, tumori intramedulare, tumori intradurale (rare)
<ul style="list-style-type: none"> • Leziuni ale plexului 	Leziuni radiculare C8-T1 cu sindrom Homer (de exemplu, traumatisme, tumoră Pancoast), leziuni ale trunchiului inferior și ale cordonului medial (de exemplu, traumatisme, metastaze, sindrom de evacuare toracică)
<ul style="list-style-type: none"> • Leziuni ale nervului median 	Traume, sindrom de tunel carpian Traumă, lepră, prindere în șanțul ulnar sau tunelul lui Guyon
	Cauze — consultați mai înainte

Î. Subliniază cauzele comei. Cum procedați pentru a investiga și gestiona un caz de comă?

Î. Scrieți o scurtă notă despre Glasgow Coma Scale.

- Conștiința este o stare de conștientizare a sinelui și a mediului.
- Coma este o stare în care conștiința (starea de veghe) este sever alterată și se datorează unei funcții cerebrale deprimare. Este definită ca o stare de conștiință alterată din care o persoană nu poate fi trezită cu ușurință. În schimb, termenul de confuzie indică lipsa de claritate și de gândire, percepție, înțelegere sau acțiune coerentă. Stupoarea este definită ca tulburarea conștiinței din care pacientul poate fi trezit de stimuli externi puternici.
- Starea mentală alterată este un continuum și include orice stare în care nivelul de conștiință este modificat.
- Conștiința este menținută de cortexul cerebral activ sub influența sistemului de activare reticular ascendent, care provine din trunchiul cerebral superior (pons și mezencefal) prin talamus care iradiază difuz către întreg cortexul.
- Urmează că inconștiența poate fi cauzată de tulburări funcționale sau structurale ale unuia sau ambelor dintre următoarele:
 - Zone mari ale cortexului cerebral (de obicei ambele emisfere).
 - Structurile superioare ale trunchiului cerebral.
- Cauzele comei includ tulburări neurologice primare, diverse tulburări sistemice și toxine care pot afecta funcția creierului.

Cauzele comei — etiologice

Tulburări neurologice primare	Tulburări sistemice care cauzează comă
Leziuni emisferice cerebrale <ul style="list-style-type: none"> • Tumori cerebrale • Abces • Infarcte cerebrale (mari) • Hemoragie cerebrală • SAH • Hematom subdural • Hidrocefalie Leziuni ale trunchiului cerebral <ul style="list-style-type: none"> • Infarct • Hemoragie • Leziuni de masă ale fosei posterioare • Encefalopatia Wernicke Combinație a ambelor (întregul creier) <ul style="list-style-type: none"> • traume • Meningita, encefalita • Anoxie (post stop cardiac) • Stări severe de șoc • Stare postictală în urma unei potriviri generalizate • Medicamente deprimante cerebrale (sedative/hipnotice) • ICP crescută din cauza edemului cerebral din orice cauză, de exemplu sindromul Reye 	Encefalopatii metabolice <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemie • Hiponatremie • Hiperglicemie cu sau fără cetoză • Anoxie • Hipercapnie • Hiperpirexie • Stări hipo sau hiperosmolare • Encefalopatie hepatică și uremică • Insuficiență circulatorie periferică severă Diverse <ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatii toxice secundare sistemice infectii • Encefalopatie hipertensivă • Intoxicatii

Evaluarea severității comei

Glasgow Coma Score

Deschiderea ochilor (E)	Scor	Răspuns verbal (V)	Scor
• Spontană	4	• Orientat	5
• La vorbire	3	• Conversație confuză	4
• La durere	2	• Cuvinte nepotrivite	3
• Niciuna	1	• Sunete de neînțeles	2
		• Niciuna	1

Cel mai bun răspuns motor (M)		Scorul de comă	E + M+V
• Se supune	6	• Pe deplin conștient	15
• Localizează	5	• Profund comat	3
• Se retrage	4		
• Flexie anormală	3		
• Extensie anormală	2		
• Niciuna	eu		

Abordarea problemei comei

- Primul pas este la CABDE (Circulație, căi respiratorii, respirație, dizabilitate și expunere). Asigurați-vă că nu există pericol imediat pentru viață, asigurând CAB (Circulație, Căi respiratorii cu control al coloanei cervicale, Respirație). Dizabilitatea este evaluată prin scara de comă abreviată (AVPU - Alert, răspunde la comenzi verbale, răspunde la Durere și Inconștient). Pacientul trebuie expus complet pentru o examinare detaliată, având grijă să nu expune pacientul la temperaturi extreme,
- Atașați un monitor cardiac și pulsoximetru și administrați oxigen. Stabiliți un acces intravenos și extrageți sânge pentru diverse investigații, inclusiv zahăr, uree și electroliți.
- După stabilizarea inițială, obțineți un scurt istoric de la toate rudele și prietenii. Întrebați detalii despre ceea ce s-a întâmplat, orice traumă, utilizarea medicamentelor, expunerea la alcool, antecedente de convulsii, diabet, hipertensiune arterială, ciroză, boli neurologice anterioare și simptome asociate, cum ar fi durerea de cap.
- Istoricul modului de debut și evoluție (sau progresie) oferă indicii despre mecanismul de bază.

Cauzele comei bazate pe rapiditatea evoluției

Abrupt (within seconds and minutes)

- Cerebral haemorrhage
- SAH
- Massive cerebral infarct
- Cardiac arrest
- Epileptic fit
- Trauma

Subacut (în câteva ore și câteva zile)

- Encefalopatii metabolice
- Tumori cerebrale, alte leziuni de masă
- Encefalita și meningita
- Encefalopatii toxice secundare unor infecții sistemice severe

Acut (în câteva ore)

- Infarct cerebral sau hemoragie
- Intoxicație acută - alcool, droguri
- Hipoglicemie la diabetici din cauza supradozajului de insulină sau hipoglicemianta orale

Examenul fizic

- Examinarea fizică a unui pacient în coma ar trebui să includă următoarele:
 - Nivelul și severitatea comei.
 - Deficiențe focale lateralizate (hernipareză, slăbiciune facială etc.).
 - Dimensiunea și răspunsul pupilarului.
 - Model de răspuns motor și respirație.
 - Reflex oculocefalic (fenomenul ochiului păpușii) — numai după excluderea leziunii coloanei cervicale.
 - Reflexul oculovestibular.
 - Examinare sistemică completă.
 - Excludeți o afecțiune sistemică sau traumatică gravă care cauzează modificarea nivelului de conștiență.
- Prezența deficitelor focale lateralizate sugerează o tulburare neurologică primară. Cu toate acestea, pacienții cu hipoglicemie și insuficiență hepatică pot prezenta deficite focale.

- Reflexele alterate ale trunchiului cerebral sugerează o implicare primară sau secundară a trunchiului cerebral.
- Caracteristicile encefalopatiilor metabolice sunt pupile mici reactive, reflexul oculocefalic normal și membrele flasce.
- Modelul respirator depinde de problema metabolică de bază:
 - Respirație profundă și rapidă cu acidoză în cetoacidoza diabetică și encefalopatia uremică.
 - Cianoză cu respirație profundă și rapidă în insuficiență respiratorie cu hipercarbie.
 - Persoană palidă cu respirație rapidă în stări de șoc.
 - Alcaloza respiratorie fara hipoxie în encefalopatia hepatică.
 - Respirație lentă, lentă în intoxicații cu barbiturice sau alte medicamente sedative.

Investigatii

- În urma unei evaluări clinice precise, cele mai utile investigații includ scanarea CT (CT), evaluarea LCR (CSF), verificarea parametrilor metabolici (biochimia sângelui sau BB) și screening-ul toxicologic (TS).

Diagnostic diferențial

- Vegherea în comă (stare vegetativă): Pacientul este în comă, cu o lipsă completă de conștientizare a sinelui sau a mediului, dar pleoapele sunt deschise, dând impresia de a fi treaz. Pacienții mențin cicluri somn-veghe cu funcții hipotalamice totale sau parțiale și autonome ale trunchiului cerebral. Ei își pot deschide ochii sau pot avea mișcări aleatorii ale membrelor, dar nu există niciun răspuns la comenzi.
- Stare de conștient minim: o afecțiune în care pacientul pare nu numai să fie treaz (cum ar fi pacienții cu stare vegetativă), dar prezintă și semne inconsistente (fluctuante) de conștientizare (spre deosebire de pacienții cu stare vegetativă). Acesta din urmă include răspunsul non-reflexiv la stimularea senzorială, conștientizarea sinelui sau a mediului înconjurător sau înțelegerea sau exprimarea limbajului.
- Mutismul akinetic: Mutismul akinetic se referă la o stare în care pacientul, deși este treaz, rămâne complet tăcut și nemișcat. Pacientul are cicluri somn/veghe și își poate menține funcțiile vitale, dar nu face nimic voluntar. Această afecțiune se datorează adesea leziunilor bilaterale ale lobului frontal, hidrocefaliei și unei mase în regiunea ventriculului trei.
- Blocat în stare: pacientul este conștient și treaz. Cu toate acestea, din cauza deteriorării severe a funcției motorii care împiedică comunicarea, coma poate fi diagnosticată în mod eronat la acești pacienți. Acest sindrom se datorează leziunilor transversale extinse pontine și mezencefal. Singura lor formă de comunicare poate prin mișcări verticale ale ochilor și clipire.
- Reacția de conversie: Pacienții cu reacție de conversie (pseudocom) au pupile normale, reflexe corneene și reflexe plantare. Ei pot să-și țină ochii ferm închiși și să reziste la deschiderea ochiului de către examinatori. Ochii se ridică când pleoapele sunt ridicate. Mișcările oculare itinerante nu pot fi imitate, iar prezența lor indică o comă adevărată. Prezența nistagmusului în timpul testului caloric la rece sugerează că coma este fie prefăcută, fie isterică.

Abordarea diagnosticului de coma pe baza datelor clinice și de laborator combinate

Normal brainstem reflexes, no lateralising signs CT abnormal

- Hydrocephalus
- Bilateral subdural haematoma
- Diffuse cerebral contusion or oedema
- **SAH**
- Brainstem haemorrhage
- Cerebellar haemorrhage
- Cerebellar infarct
- Posterior fossa mass lesion
- Large cerebral mass lesion with transtentorial herniation

CT normal

- Drug induced (TS)
- Metabolic encephalopathy (BB)
- Shock, hypertensive encephalopathy
- Meningitis, encephalitis (CSF)
- Reye's syndrome (BB)
- Brain-stem infarction
- Drug overdosage (TS)
- Trauma, brain death

Normal brainstem reflexes with lateralising signs CT abnormal

- Cerebral haemorrhage or infarct
- Viral encephalitis
- Subdural haematoma, tumours, abscess
- Stroke with metabolic encephalopathy (BB)

CT normal

- Early cerebral infarct
- Metabolic encephalopathy with fleeting focal signs (BB)
- Epileptic fit in post-ictal state

Tratament

- Menține circulația, căile respiratorii și respirația.
- Diagnosticați cauza de bază cel mai devreme.
- Adopta cel mai devreme un tratament specific adecvat.
- Dacă pacientul este diabetic, administrați glucoză hipertonică, fără a aștepta rapoarte. Cu toate acestea, cel mai bine este să obțineți o estimare a glicemiei la nivelul nopții și să administrați dextroză numai dacă glicemia este sub 100 mg/dL.
- Dacă pacientul este alcoolic, administrați glucoză și vitamina B, 100 mg intravenos, fără a aștepta rapoarte.

Îngrijirea pacientului inconștient

- Mențineți căile respiratorii și curățați secrețiile - prin eliminarea frecventă asistată.
- Poziția pacientului — poziția înclinată sau laterală împiedică aspirația conținutului gastric.
- Sondă nazogastrică - pentru a menține stomacul gol sau pentru a se hrăni, în funcție de situația de bază.
- Îngrijirea vezicii urinare - cateter permanent permanent sau cateterism intermitent curat.
- Îngrijirea pielii - schimbarea posturii o dată la 2-3 ore, iar pielea trebuie menținută curată și uscată pentru a preveni rănilor de decubit.
- Aveți o linie IV sigură.

Î. Scrieți o scurtă notă despre moartea cerebrală.

- Definit ca pierderea ireversibilă a tuturor funcțiilor creierului, inclusiv a trunchiului cerebral.
- Apare atunci când ICP depășește CPP, ducând la încetarea CBF și livrarea de oxigen.
- Conceptul de moarte cerebrală este important deoarece: (i) permite retragerea echipamentelor și medicamentelor costisitoare de salvare a vieții și (ii) familiei i se poate oferi oportunitatea de a dona organe.
- Diagnosticul morții cerebrale este în primul rând clinic. Nu sunt necesare alte teste dacă examinarea clinică completă, inclusiv determinările independente ale morții cerebrale de către doi medici autorizați, este concludentă.

Condiții preliminare pentru a continua examenul clinic pentru a determina moartea cerebrală

- Dovezi clinice sau neuroimagistice ale unei catastrofe acute pe SNC care sunt compatibile cu diagnosticul de moarte cerebrală. O scanare CT normală ar trebui să ridice îndoieli cu privire la diagnosticul de moarte cerebrală și să conducă la studii imagistice suplimentare
 - Excluderea afecțiunilor medicale complicate care pot confunda evaluarea clinică, cum ar fi tulburări electrolitice severe, acido-bazice sau endocrine și șocul refractar (TA sistolică <90 mmHg)
 - Absența intoxicației medicamentoase, a otrăvirii, a agenților sedative sau de blocare neuromusculară
 - Absența hipotermiei severe (temperatura centrală <32 °C). Acest lucru se datorează faptului că reflexul pupilar de lumină se pierde la temperaturi centrale de 28-32 °C, reflexele trunchiului cerebral dispar atunci când temperatura centrală scade sub 28 °C. Se recomandă o temperatură centrală a corpului de >36 °C înainte de a trece la examinarea SNC.
 - Presiune sistolică >100 mmHg
-

Examen clinic neurologic

- Trei constatări esențiale în moartea cerebrală sunt coma, absența reflexelor trunchiului cerebral și

apneea. Prin urmare, este necesară o examinare clinică neurologică cuprinzătoare înainte de a declara moartea cerebrală a unui pacient.

- Coma este definită ca lipsa unui răspuns motor cerebral la durere la toate extremitățile (presiunea patului unghiei și presiunea supraorbitală).
- Absența reflexelor trunchiului cerebral:
 - Pupilele - pupile rotunde sau ovale, care măsoară 4 până la 9 mm, fără răspuns la lumina puternică.
 - Mișcarea oculară - fără mișcări oculocefalice la întoarcerea rapidă a capului (efectuată numai atunci când nu este prezentă nicio fractură sau instabilitate a coloanei cervicale); nicio abatere a ochilor la stimularea calorică rece, adică absentul reflexului oculovestibular (irigați fiecare ureche cu apă cu gheață după ce capul a fost înclinat la 30 ° pentru a verifica deviația ochilor).
 - Senzație facială și răspuns motor facial - fără reflex corneean, fără reflex maxilar, fără grimase la presiunea profundă pe patul unghiei, creasta supraorbitală sau articulația temporomandibulară.
 - Reflexe faringiene și traheale - fără răspuns la stimularea faringelui posterior cu o lamă a limbii, fără răspuns la tuse la aspirația bronșică.
- Testul de apnee:
 - Înainte de a efectua testul de apnee, trebuie îndeplinite următoarele condiții:
 - Temperatura miezului 36,5 ° C
 - Euvolemie

PCO₂ normal
PO normală₂

- Testul de apnee se efectuează după cum urmează:
 - Conectați un pulsioximetru și deconectați ventilatorul.
 - Livrare 100% O₂ la 6 L/minut în trahee prin plasarea unei canule la nivelul carinei.
 - Observați cu atenție orice mișcări respiratorii.

Măsurați PO₂ arterial, PCO₂ și pH-ul după aproximativ 8 minute și reconectați ventilatorul.

Dacă mișcările respiratorii sunt absente și PCO₂ arterială 2:60 mmHg, rezultatul testului de apnee este pozitiv (adică susține diagnosticul de moarte cerebrală).

Dacă se observă mișcări respiratorii, rezultatul testului de apnee este negativ.

Teste de laborator de confirmare

- Un test de confirmare nu este obligatoriu, dar este de dorit la pacienții la care anumite componente ale testării clinice nu pot fi efectuate în mod fiabil.
 - Angiografia convențională care arată absența umplerii intracerebrale la nivelul bifurcației carotidiene sau cercului lui Willis.
 - Electroencefalografia (EEG) care arată absența activității electrice pe parcursul a cel puțin 30 de minute de înregistrare.
 - Ecografia Doppler transcraniană care arată mici vârfuri sistolice în sistolei precocă fără flux diastolic, indicând o rezistență vasculară foarte mare asociată cu o ICP foarte crescută.
 - Scanarea CBF cu tehniciu-99m care arată absența absorbției izotopului în parenchimul cerebral.
 - Potențialele evocate somatosenzoriale care arată absența răspunsului cu stimularea nervului median pe ambele părți.

Observații clinice compatibile cu diagnosticul morții cerebrale

- În timpul observării unui pacient, pot fi observate câteva constatări care nu ar trebui interpretate greșit ca dovezi ale funcției trunchiului cerebral. Acestea sunt:
 - Mișcări spontane ale membrelor, altele decât răspunsul patologic de flexie sau extensie.
 - Mișcări asemănătoare respiratorii (ridicarea și aducția umărului, arcuirea spatelui și expansiunea intercostale fără volume semnificative).
 - Transpirație.
 - tahicardie.
 - TA normală fără suport farmacologic.
 - Creșteri bruște ale TA.
 - Absența diabetului insipid.
 - Prezența reflexelor tendinoase profunde sau a reflexelor abdominale superficiale.
 - Prezența reflexului plantar extensor.
- Tulburări fiziologice frecvente după moartea cerebrală:
 - Hipotermie.
 - Hipotensiune.
 - Aritmii cardiace.
 - Diabet insipid.
 - Coagulare intravasculară diseminată.
 - Edem pulmonar.

Capitolul 6

Boli ale ficatului și ale sistemului biliar

Q. Enumerați funcțiile importante ale ficatului.

- Metabolismul carbohidraților, inclusiv gluconeogeneza, glicogenoliza și glicogeneza.
- Metabolismul proteinelor.
- Metabolismul lipidelor.
- Metabolismul bilirubinei.
- Formarea și secreția acizilor biliari.
- Metabolismul vitaminelor și mineralelor.
- Metabolismul hormonal.
- Metabolismul drogurilor și alcoolului.
- Metabolismul colesterolului.
- Sinteza proteinelor plasmatice, inclusiv a factorilor de coagulare.

Q. Discutați diferite teste ale funcției hepatice și semnificația lor în icter.

Bilirubina în sânge

- Nivelul normal al bilirubinei serice este de 0,3-1,0 mg/dL.
- Hiperbilirubinemia poate fi de tip conjugat sau neconjugat.
 - Hiperbilirubinemia neconjugată se caracterizează printr-un nivel seric mai mic de 6 mg/dL și absența bilirubinuriei. Celelalte teste ale funcției hepatice sunt normale. Exemple sunt bolile hemolitice, eritropoieza inefficientă și sindromul Gilbert.
 - Hiperbilirubinemia conjugată este caracterizată prin niveluri mai ridicate de bilirubină și bilirubinurie. Celelalte teste ale funcției hepatice sunt adesea anormale. Exemple sunt bolile parenchimatoase ale ficatului și obstrucțiile căilor biliare.
 - Hiperbilirubinemia fluctuantă este observată în calculii biliari, carcinomul ampulei lui Vater, hepatita cronică, anemiile hemolitice și sindromul Gilbert.

Bilirubina în urină

- În mod normal, bilirubina nu poate fi detectată în urină.
- În hiperbilirubinemia neconjugată nu va exista bilirubină în urină. Astfel, absența bilirubinei în urină la un pacient cu icter indică hiperbilirubinemie neconjugată.
- În hiperbilirubinemia conjugată, urina conține bilirubină. Astfel, bilirubinuria la un pacient cu icter indică hiperbilirubinemie conjugată (boală hepatobiliară).

Urobilinogen urinar

- Urobilinogenul urinar este detectat prin testul de aldehydă Ehrlich. Un mililitru de urină proaspătă este amestecat cu 1 ml de reactiv aldehydic Ehrlich. După 1,5 minute, se adaugă 2 mL de acetat de sodiu apos saturat și se amestecă, urmat de 2 mL dintr-un amestec 3:1 de alcool amilic și alcool benzilic. Conținutul se agită ușor timp de 1 minut. O culoare roșie a straturilor superioare indică urobilinogen. În mod normal, există o variație diurnă, fiind mai mult după-amiaza.
- Fără urobilinogen în urină în caz de icter obstructiv (bilirubinurie prezentă).
- Creșterea urobilinogenului în urină în hepatita virală, ciroză, malignitate și insuficiență cardiacă (bilirubinurie prezentă).
- Urobilinogen crescut în urină în cazul bolilor hemolitice (fără bilirubinurie).

Enzime

(A) Aminotransferaze

- Aspartat aminotransferaza (AST, SGOT) și alanin aminotransferaza (ALT, SGPT).
 - Valoare normală 5-40 UI/L.
 - Nivelurile de aminotransferaze sunt utile pentru a diferenția între icterul hepatocelular și icterul obstructiv.
- Alanina aminotransferaza (ALT) :
 - Concentrația de ALT este mult mai mare în ficat decât în alte țesuturi (de exemplu rinichi, mușchi al inimii). Prin urmare, un ALT crescut este un indice foarte sensibil al afectării hepatice.
 - O creștere de 100-500 de ori are loc în leziunile hepatice induse de paracetamol.
 - Creșterea de 10-100 de ori are loc în:
 - Hepatită virală (creșterea ALT asociată cu infecția cu hepatita C tinde să fie mai mare decât cea asociată cu hepatita A sau B)
 - Hepatită acută indusă de medicamente
 - Insuficiență circulatorie acută (leziune hepatică ischemică)
 - Exacerbări ale hepatitei cronice
 - Creșterea de 2-10 ori apare în:
 - Mononucleoza infecțioasă
 - Infecții cu citomegalovirus
 - Creșterea de mai puțin de cinci ori apare în:
 - Hepatită alcoolică (**raport AST:ALT >2**)
 - Icter obstructiv
 - Ciroza hepatică
 - Ficat gras non-alcoolic
 - Hepatită cronică
 - Piridoxal 5'-fosfat este o coenzimă necesară pentru sinteza transaminazelor, în special ALT. Această enzimă este deficitară la pacienții alcoolici; prin urmare, raportul AST:ALT este mai mare de 2 la pacienții cu boală hepatică alcoolică.
- Aspartat aminotransferaza (AST).
 - AST există sub formă de două izoenzime diferite: formă mitocondrială și citoplasmă.
 - AST se găsește în cea mai mare concentrație în inimă în comparație cu alte țesuturi ale corpului, cum ar fi ficatul, mușchiul scheletic și rinichii.
 - AST mitocondrial crescut este observat în necroza tisulară extinsă în timpul infarctului miocardic și, de asemenea, în bolile hepatice acute și cronice.
 - Aproximativ 80% din activitatea AST a ficatului este contribuită de izoenzima mitocondrială, în timp ce cea mai mare parte din activitatea AST circulantă la persoanele normale este derivată din izoenzima citosolică.
 - Un raport AST/ALT este > 5, mai ales dacă ALT este normală sau ușor crescută, sugerează o leziune a țesuturilor extrahepatice, cum ar fi mușchiul scheletic, în cazul rabdomiolizei sau exercițiilor fizice intense.
 - ALT este prezentă în cea mai mare concentrație în hepatocitele periportale și în cea mai mică concentrație în hepatocitele din jurul venei centrale. AST este prezent în hepatocite la niveluri mai constante.
 - Hepatocitele din jurul venei centrale au cea mai scăzută concentrație de oxigen și, prin urmare, sunt mai predispuse la deteriorare în cazul ischemiei hepatice acute, care are ca rezultat o valoare AST mai mare decât ALT.
 - După ce nu mai există leziuni ale hepatocitelor, rata de scădere a AST și ALT depinde de rata lor de eliminare din circulație. Timpul de înjumătățire plasmatică al ALT este de aproape trei ori mai mare decât al AST. Prin urmare, AST scade mai rapid decât ALT, iar ALT poate fi mai mare decât AST în faza de recuperare a leziunii.

(B) Fosfataza alcalina (ALP)

- Serul conține activitate ALP derivată din ficat, oase, intestine, tubulii proximali ai rinichilor și placenta. Nivelul seric normal este de 3-13 unități KA (80-240 UI/L).
- În icterul hepatocelular, numai o cantitate foarte mică de ALP este eliberată din celule, iar creșterea ALP este mai mică de 2* / z ori.
- În icterul obstructiv, din cauza obstrucției căilor biliare la orice nivel, se sintetizează ALP nou care scapă în sânge. Prin urmare, nivelurile ALP sunt semnificativ crescute în icterul obstructiv.

- Dacă sursa ALP nu este clară, determinați nivelurile a două enzime, -y-glutamil transpeptidaza și 5'-nucleotidaza. Acestea sunt mai specifice pentru ficat. Creșterea asociată a acestor două enzime confirmă sursa ALP ca ficat. Alte cauze ale ALP crescute sunt prezentate în caseta de informații:

<ul style="list-style-type: none"> • Tulburări infiltrative ale ficatului (sarcoidoză, tuberculoză, limfoame) • Colestaza • ciroza biliara • Adolescență • Rahitism • Sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorile osoase metastatice • boala lui Paget • Hiperparatiroidism • Sarcina • Tumori ale tractului gastrointestinal • Medicamente (antibiotice, antiepileptice și steroizi anabolizanți) • Nutriție parenterală totală
--	---

- Niveluri scăzute de ALP pot fi prezente la pacienții cu boală Wilson fulminantă, hipofosfatazie și anemie hemolitică.

(C) -y-glutamil transpeptidaza (GGT)

- GGT este o enzimă microzomală prezentă în hepatocite și celulele epiteliale biliare, tubuli renali, pancreas și intestin.
- Nivelurile crescute apar în obstrucția biliară și afectarea parenchimului, dar nu și la pacienții cu boli osoase.
- Dar mai importantă este creșterea alcoolismului acut. Deci, este util să detectăm și să urmărim abuzul de alcool la pacienții care îl neagă. Nivelurile crescute sugerează un consum prelungit de peste 60 g alcool/zi.
- Alte cauze ale creșterii GGT includ ficatul gras non-alcoolic, boala pulmonară obstructivă cronică, diabetul zaharat, hipertiroidismul, obezitatea și insuficiența renală. De asemenea, crescută la pacienții care iau barbiturice sau fenitoină.

Proteinele plasmatice

- Albumina este sintetizată în ficat. În bolile hepatice cronice, cum ar fi ciroza și hepatita cronică, albumina serică este scăzută. Căderea indică leziuni severe ale celulelor hepatice și un prognostic prost. Nivelul normal al albuminei serice este de 4-5,5 g/100 ml.
- Globulinele sunt sintetizate de sistemul reticuloendotelial. Nivelul său crește în bolile hepatice cronice. Nivelul normal al globulinei serice este de 1,5-3,5 g/100 mL.
 - IgG este crescută în principal în hepatita cronică și ciroza criptogenă.
 - LgA este crescută în principal în boala hepatică alcoolică.
 - IgM este crescută în principal în ciroza biliară primară.
- Electroforeza proteinelor plasmatice prezintă modificări caracteristice în ciroză cu scăderea albuminei și creșterea -y-globulinei.

Factori de coagulare

- Ficatul sintetizează toți factorii de coagulare, cu excepția factorului VIII. Vitamina **K** este necesară pentru a activa unii factori. Timpul de protrombină depinde de factorii I, II, V, VII și X și se prelungește atunci când concentrația plasmatică a oricăruia dintre aceștia scade sub 30% din normal.
- Dintre factorii dependenți de vitamina K, factorul VII este cel mai sensibil marker al leziunilor hepatice din cauza celui mai scurt timp de înjumătățire.
- Timpul de protrombină (valoare normală 11-12,5 secunde) este prelungit în:
 - Leziuni hepatice severe ca în hepatita acută, de exemplu hepatita virală.
 - Obstrucție biliară prelungită care reduce absorbția vitaminei **K**.
 - Deficit de vitamina K (inclusiv malabsorbție, aport slab și terapie cu antibiotice care produce distrugerea comensalelor producătoare de vitamina K).
 - Coagulopatie de consum.

Ceruloplasmina

- Sintetizat în ficat și este un reactant de fază acută.
- Se leagă cu cuprul și servește ca purtător principal pentru cuprul din sânge.
- Nivelul plasmatic normal al ceruloplasminei este de 20 - 60 mg/dL.
- Nivelurile sunt crescute în infecții, artrita reumatoidă, sarcină, boli hepatice și icter obstructiv.

- În boala Wilson, nivelul ceruloplasminei este scăzut din cauza ratei scăzute de sinteză. Niveluri scăzute pot fi observate și la nou-născuți, boala Menke, kwashiorkor, marasmus, enteropatie cu pierdere de proteine și deficit de cupru.

Clearance-ul bromsulfaleinei (BSP).

- Eliminarea BSP este întârziată în sindromul Dubin-Johnson. Momentan nu se face.

Teste funcționale hepatice-rezumat

<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubina • Aminotransferaze • Fosfataza alcalina (ALP) • -y-glutamil transpeptidaza (GGT) • Proteinele • Teste de coagulare 	Transport Leziuni hepatocelulare Obstrucția căilor biliare Inducerea enzimatică Sintează Sintează
--	--

Î. Scrieți o notă scurtă despre alfa-fetoproteina.

- a-fetoproteina este sintetizată în principal în ficatul fetal. Producția sa scade la niveluri scăzute după naștere.
- Reaparitia unor concentrații substanțiale de a-fetoproteină în timpul vieții adulte și concentrațiile crescute în bolile hepatice cronice sugerează dezvoltarea carcinomului hepatocelular (hepatom).
- Condițiile asociate cu niveluri crescute de a-fetoproteină sunt:
 - Carcinom hepatocelular
 - Carcinoame ale stomacului, pancreasului, vezicii biliare, căilor biliare și plămânilor
 - Carcinoame embrionare
 - Hepatită virală
 - Hepatită cronică
 - Ciroză.

Î. Discutați pe scurt indicațiile și semnificația biopsiei hepatice.

- În ciroză.
 - Suspiciunea clinică, dar nu LfF dovedit.
 - Faceți diferența între diferitele forme de ciroză.
 - Diagnosticul ficatului gras fără fibroză din ciroză.
- Diagnosticul de malignitate hepatică ca primar (hepatom) și secundar.
- În hepatita cronică (pentru diagnostic, dar mai des pentru evaluarea severității și stadiului leziunii hepatice și răspunsul la tratament).
- Diagnosticul bolilor granulomatoase precum tuberculoza, lepra și sarcoidoza.
- Tulburări de stocare și metabolice cum ar fi amiloidoza, tulburările de stocare a glicogenului, hemocromatoza și boala Wilson.
- Pirexie de origine necunoscută (când este asociată cu hepatomegalie).
 - Bruceloză
 - Tuberculoză
 - Colangita
 - Tumori maligne limfoproliferative.
- Icter acut - în cazurile în care, chiar și după 3 săptămâni, diagnosticul nu este evident din motive biochimice de rutină.
- Biopsie hepatică operativă efectuată în stadiul limfomului.
- După transplantul de ficat, o biopsie hepatică este foarte valoroasă pentru a evalua respingerea și prezența și intensitatea recurenței bolii.

Q. Enumerați contraindicațiile biopsiei hepatice.

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tulburări de coagulare • Icter sever | <ul style="list-style-type: none"> • Timp de protrombină prelungit • Hemangiom hepatic |
|---|--|

- Ascită (brută)
- Infecții hepatobiliare
- Chist hidatic
- Insuficiență hepatocelulară

Î. Ce este elastografia hepatică? Explicați pe scurt.

- Testele hepatice convenționale și studiile imagistice nu sunt sensibile pentru fibroza hepatică, care este un stadiu incipient al bolii hepatice cronice și al cirozei.
- Elastografia hepatică este o metodă de măsurare a fibrozei hepatice într-un mod neinvaziv.
- Poate fi realizat prin ecografie sau rezonanță magnetică.
- Util pentru:
 - Estimați gradul existent de afectare a ficatului.
 - Monitorizați progresia sau regresia bolii prin măsurători în serie.
 - Ghidează prognosticul și managementul ulterioară, inclusiv tratamentul.

Elastografie cu ultrasunete

- Utilizează o vibrație de amplitudine ușoară, de joasă frecvență (50 Hz) transmisă prin ficat. Induce o undă de forfecare elastică care este detectată prin ecoultrasonografie cu puls pe măsură ce unda se propagă prin ficat. Viteza undei se corelează cu rigiditatea țesutului; valul se deplasează mai repede prin țesut mai dens, fibrotic.
- Poate preleva o zonă mult mai mare decât biopsia hepatică, oferind o mai bună înțelegere a întregului parenchim hepatic. Mai mult, se poate repeta des, fără riscuri.
- Mai puțin eficient la pacienții obezi, deoarece țesutul adipos atenuează unda elastică.
- Poate supraestima gradul de fibroză în:

-
- Inflamație hepatică (de exemplu, hepatită activă)
 - Colestază (de exemplu, obstrucție biliară)
 - Leziuni în masă în ficat (de exemplu, tumoră)
 - Congestie hepatică (de exemplu, insuficiență cardiacă)
-

Elastografie prin rezonanță magnetică

- Posibil mai fiabil decât elastografia cu ultrasunete.

Q. Explicați colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE).

- Facilitățile oferite de ERCP includ următoarele:
 - Vizualizarea și manipularea directă a papilei lui Vater.
 - Manipulări în canalul biliar comun folosind catetere cu balon, coșuri de sârmă și stenturi.
 - Imagistica radiologică a arborelui biliar și a ductului pancreatic.
- Utilizări:
 - Biopsia carcinomului ampular
 - Studiu anatomic al arborelui biliar și al ductului pancreatic în colestază de cauză necunoscută
 - Îndepărtarea pietrelor din CBD
 - Drenaj biliar în stricturi maligne.
 - Dilatarea stricturilor benigne.
- Complicații:
 - Pancreatită
 - Colangita
 - Sângerare
 - Perforația duodenală.

Î. Oferiți o scurtă descriere a utilizărilor și complicațiilor colangiografiei transhepatice percutanate (PTC).

- Procedura implică trecerea unui ac Chiba în ficat sub screening și injectarea substanței de contrast direct într-un canal biliar intrahepatic. Aceasta delimitează întregul tract biliar. Nu este folosit în mod obișnuit în prezent.
- Utilizări:
 - Documentarea și localizarea locului de obstrucție a căilor biliare
 - Planificarea preoperatorie a intervenției chirurgicale
 - Introducerea stentului în stricturi maligne.

- Complicații:
 - Sângerare
 - Infecție
 - Peritonita biliară.

Q. Scrieți pe scurt despre colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP).

- A înlocuit în mare măsură ERCP de diagnostic.
- Imagistica RM este utilizată pentru a vizualiza lichidul din canalele biliare și pancreatice ca intensitate mare a semnalului pe secvențele ponderate T2.
- MRCP este comparabilă cu CPRE invazivă pentru diagnosticul anomaliilor ductului biliar extrahepatic și al ductului pancreatic, cum ar fi coledocolitiza, obstrucția malignă a bilei și canalelor pancreatice, anomaliile congenitale și pancreatita cronică.
- Alte indicații pentru MRCP includ, de obicei, ERCP nereușită sau o contraindicație pentru ERCP.
- Este puțin inferior ERCP în diagnosticul colangitei sclerozante.

Î. Scrieți o scurtă notă despre ecografie endoscopică (EUS).

- Înlocuirea treptată a ERCP ca modalitate de diagnosticare.
 - Utilizare în imagistica bolilor pancreatice și biliare, cum ar fi coledocolitiza, cancerul pancreatic și biliare și leziunile chistice ale pancreasului.
 - În carcinomul ampular, extensia locală a tumorii și metastazele ganglionare regionale pot fi evaluate prin EUS și nu prin ERCP.
- Aspirația cu ac fin poate fi efectuată din leziuni suspecte sub îndrumarea EUS.
- De asemenea, este din ce în ce mai folosit pentru intervenții.
 - Injectarea de bupivacaină și alcool în ganglionii celiaci pentru a reduce durerea la pacienții cu carcinom pancreatic nerezecabil.
 - Managementul endoscopic al pseudochisturilor pancreatice.
 - Biopsia ganglionilor limfatici mediastinali.
- Dezavantaje:
 - Cost ridicat
 - Se cere un grad înalt de pregătire.
 - Posibilitatea lipsei unor pietre mici din ductul biliar comun.
 - Pietrele pigmentare pot să nu producă nicio umbră și pot fi omise.
 - Nu se poate diferenția tumorile benigne de cele maligne la ampula lui Vater.

Î. Care sunt sursele de bilirubină? Discutați despre metabolismul bilirubinei.

- Metabolismul bilirubinei poate fi discutat sub următoarele titluri:
 - Surse normale de bilirubină
 - Transportul bilirubinei
 - Metabolismul hepatic
 - Faza intestinală a metabolismului bilirubinei
 - Excreția renală a bilirubinei.

Surse normale de bilirubină

- 80-85% din bilirubină este derivată din catabolismul hemoglobinei celulelor roșii senescente.
- 15-20% este derivat din măduva osoasă din cauza distrugerii celulelor în curs de maturizare și din ficat din cauza turnover-ului hemului și precursorilor care conțin hem (citocromi, mioglobină etc.).
- Hemul eliberat din sursele de mai sus este oxidat la biliverdină de către enzima hemoxigenază.
- Biliverdina este apoi redusă la bilirubină de către enzima biliverdin reductază.

Transportul bilirubinei

- Bilirubina neconjugată este eliberată în plasmă. Această bilirubină neconjugată este strâns legată de albumină într-o manieră complet reversibilă. Astfel, bilirubina neconjugată este transportată în plasmă și legată de albumină. Bilirubina neconjugată nelegată poate traversa bariera hematoencefalică și poate provoca kernicterus la nou-născuții cu hiperbilirubinemie.
- Bilirubina conjugată este, de asemenea, legată de albumină, dar atât în mod reversibil, cât și ireversibil.

Metabolismul hepatic

- Are trei faze distincte:
 - Captarea hepatică
 - Conjugare
 - Excreție în bilă.

Captarea hepatică

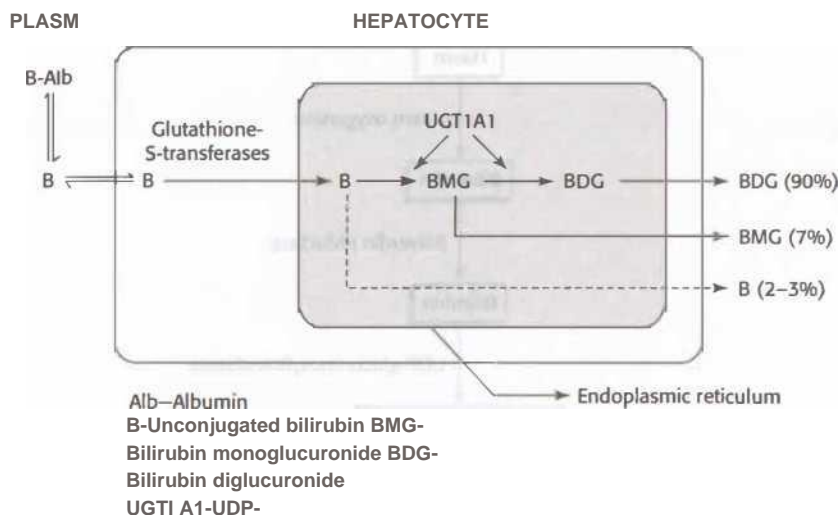
- Complexul bilirubină-albumină neconjugat este supus celulei hepatice, adică hepatocitului. Albumina se disociază și bilirubina neconjugată intră în celulă. În celulă, bilirubina neconjugată se leagă de câteva dintre glutathione-S-transferaze, numite oficial liganzi. Această legare previne efluxul bilirubinei neconjugate înapoi în plasmă.

Conjugare

- În hepatocit, bilirubina neconjugată este conjugată de enzima bilirubină UDP-glucuronoziltransferaza (UGT1A1). Cosubstratul pentru conjugarea bilirubinei este acidul UDP-glucuronic, o substanță intracelulară omniprezentă derivată din glucoză.
- Conjugarea este o reacție în două etape care are ca rezultat formarea monoglucuronidei de bilirubină și apoi a diglucuronidei de bilirubină.
- De ce să se conjugă? Bilirubina neconjugată este insolubilă în apă și, prin urmare, nu este excretată în bilă. Deci, trebuie transformat într-un derivat solubil în apă (adică bilirubină conjugată sau glucuronid de bilirubină) pentru a fi excretat de către celula hepatică în bilă.

Excreție sau secreție în bilă

- Aceasta este etapa de limitare a ratei metabolismului bilirubinei. Acest pas este cel mai susceptibil la afectare atunci când celulele hepatice sunt afectate.
- Secreția prin membrana plasmatică se face printr-un proces de transport dependent de ATP mediat de o proteină membranară canaliculară numită proteină 2 asociată cu rezistența la multidrog (MRP2).
- Deci bilirubina conjugată este secretată în bilă. Bila normală conține 90% bilirubină diglucuronid și 7% bilirubină monoglucuronid, restul de 2-3% ca bilirubină neconjugată.
- Când acest pas este compromis, apar două consecințe:
 1. Scăderea excreției bilirubinei în bilă.
 2. Regurgitarea sau reintrarea bilirubinei conjugate în fluxul sanguin (hiperbilirubinemie conjugată).



Faza intestinală a metabolismului bilirubinei

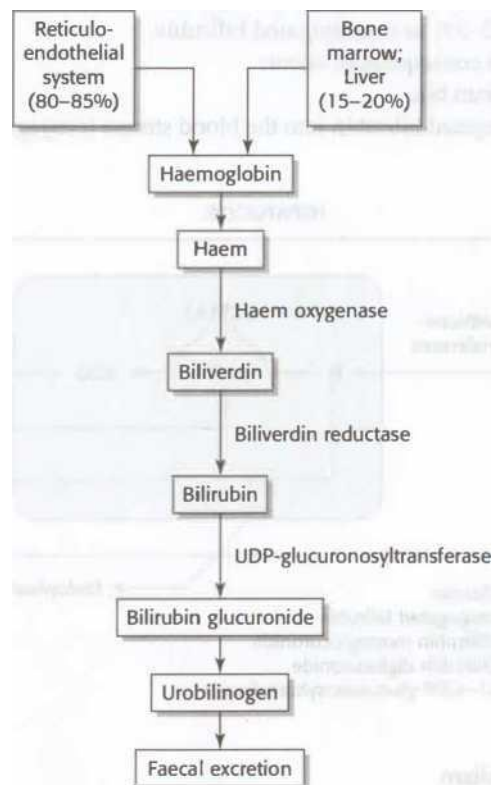
- Bilirubina conjugată (diglucuronida de bilirubina și monoglucuronida de bilirubina) ajunge în lumenul intestinal prin bila. Bilirubina conjugată ca atare nu este reabsorbită de mucoasa intestinală.

- Această bilirubină conjugată are două sorti:
 1. O parte din această bilirubină conjugată este excretată în scaun ca atare, adică diglucuronida de bilirubină și uronida monogluc de bilirubină.
 2. Restul bilirubinei conjugate este metabolizată în lumen la urobilinogen prin acțiunea bacteriilor intestinale. Acest urobilinogen are trei sorti:
 - a. O parte din acest urobilinogen este reabsorbită din intestinul subțire în circulația portală, ajungând astfel la ficat (circulația enterohepatică). Ficatul re-excretă acest urobilinogen în bilă.
 - b. O parte din urobilinogen este reabsorbită și excretată în urină sub formă de urobilinogen (până la 4 mg/zi).
Deci urina normală conține urobilinogen.
În icterul obstructiv, urobilinogenul este absent în urină.
În boala hepatocelulară sau boala hemolitică, urobilinogenul urinar este crescut semnificativ (mai mult de 4 mg/zi).
 - c. O parte din urobilinogenul din intestin este excretat în scaun ca stercobilinogen. Stercobilinogenul conferă scaunului culoarea sa normală. În icterul obstructiv, stercobilinogenul este absent în scaun și, prin urmare, scaunele sunt palide sau de culoare argilosoasă.

Excreția renală a bilirubinei

- La indivizii normali, nu există bilirubină în urină, deoarece bilirubina neconjugată este strâns legată de albumină și, prin urmare, nu este filtrată de glomeruli.
- Dar în ceea ce privește bilirubina conjugată, o fracțiune mică (5%) este mai puțin legată de albumină și o altă fracțiune mică este nelegată. Această fracțiune nelegată este filtrată și apare în urină ca bilirubină (bilirubinurie).
- Deci, spre deosebire de hiperbilirubinemia neconjugată, bilirubina apare în urină în hiperbilirubinemia conjugată (icter obstructiv).

Metabolismul bilirubinei - Rezumat



Î. Discutați pe scurt reacția Van den Bergh.

- Este menit să măsoare nivelurile de bilirubină conjugată și neconjugată din sânge.
- Bilirubina neconjugată necesită prezența alcoolului pentru reacție, în timp ce bilirubina conjugată reacționează direct fără alcool. Prin urmare, bilirubina conjugată este denumită și bilirubină directă și bilirubina neconjugată ca bilirubină indirectă.
- Trei pași implicați sunt:
 - a. Se măsoară bilirubina seric totală (neconjugată plus conjugată) realizând reacția în alcool.
 - b. Măsurăți bilirubina cu reacție directă (conjugată) efectuând testul fără alcool.
 - c. Calculați bilirubina cu reacție indirectă (bilirubina neconjugată) găsind diferența dintre bilirubina totală și bilirubina conjugată.
- Pe baza reacției van den Bergh, hiperbilirubinemiile pot fi clasificate în două tipuri:
 - a. Hiperbilirubinemie predominant neconjugată - unde 80-85% din bilirubina serică totală este măsurată ca reacție indirectă (neconjugată).
 - b. Hiperbilirubinemie predominant conjugată – unde mai mult de 50% din bilirubina seric totală este de tip reacționant direct (conjugat).

Î. Enumerați cauzele icterului. Cum veți ajunge la etiologia icterului? Indicați punctele de diferențiere în caracteristicile și investigațiile clinice.

Definiție

- Icterul este definit ca o pigmentare gălbuie a pielii, mucoasei și sclerei de către bilirubină, rezultată din nivelurile crescute de bilirubină din sânge. Pigmentarea sclerală se datorează bogăției acestui țesut în elastina care are o afinitate deosebită pentru bilirubină.
- Carotenemia se caracterizează prin pigmentarea gălbuie a pielii de către caroten, dar nu și a sclerei.
- Icterul clinic apare atunci când bilirubina serică este mai mare de 2,5 mg/dL (normal este 0,3-1,0 mg/dL).
- Icterul unilateral (la membre) este observat în hemiplegie și edem unilateral. Membrele hemiplegice și edematoase pot rămâne necolorate.

Clasificare

- Icterul poate fi clasificat în două moduri:
 1. Bazat pe dereglarea de bază a metabolismului bilirubinei.
 2. Pe baza mecanismului patologic care dă naștere icterului.

Clasificare bazată pe dereglarea de bază a metabolismului bilirubinei

- Hiperbilirubinemie predominant neconjugată
- Hiperbilirubinemie predominant conjugată

Predominant neconjugat

- Supraproducție
- Scăderea captării hepatice
- Scăderea conjugării

Hemoliza, eritropoieza inefficientă, reabsorbția hematomului mare
Medicamente (de exemplu acid flavaspidic), sepsis
sindromul Gilbert, sindromul Crigler-Najjar, icter neonatal, deficit de transferază dobândită (de exemplu ciroză, hepatită)

Predominant conjugat

- Cauze intrahepatice
 - Familial și ereditar
 - Tulburări dobândite
- Cauze extrahepatice

Sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor, colestaza intrahepatică benignă recurentă, icterul colestatic al sarcinii
Boli hepatocelulare, colestază indusă de medicamente
Pietre în căile biliare comune, tumori și stricturi ale căii biliare, carcinom periampular, carcinom cap de pancreas

Nota:

În boala hepatocelulară (ciroză și hepatită) există, de obicei, interferență în toate cele trei etape majore ale metabolismului bilirubinei - captarea, conjugarea și excreția. Cu toate acestea, excreția este etapa de limitare a vitezei și este de obicei afectată în cea mai mare măsură. Ca urmare predomină hiperbilirubinemia conjugată.

Clasificarea icterului pe baza mecanismului patologic care dă naștere icterului

- Icter hemolitic
- Icter hepatocelular
- Icter colestatic

Icter hemolitic

- Rezultă din distrugerea crescută a globulelor roșii sau a precursorilor acestora, ceea ce duce la creșterea producției de bilirubină.
- Bilirubina neconjugată se acumulează în plasmă.

Cauzele hemolizei

- | | |
|-----------------------------|--|
| • Defecte intraeritrocitare | Sferocitoză, siclemie, talasemie, deficit de G6PD |
| • Ereditar | B ₁₂ și deficit de folat |
| • Dobândit | Anticorpi (anemii hemolitice autoimune și izoimune), malarie, valve cardiace protetice, medicamente precum sulfasalazina și dapsona, hemoglobinurie paroxistică nocturnă |
| • Defecte extraeritrocitare | |

Caracteristici clinice

- Paloare din cauza anemiei.
- Icterul este ușor; fără alte semne de boală hepatică.
- Hepatosplenomegalie datorată activității reticuloendoteliale crescute.
- Scaune închise la culoare datorită creșterii stercobilinogenului.
- Urina devine galben închis când stați în picioare din cauza creșterii urobilinogenului din urină care se transformă în urobilină.

Investigatii

- Fără bilirubină în urină.
- Urobilinogenul urinar este crescut (mai mult de 4 mg/24 ore).
- Bilirubina serică este crescută (mai puțin de 6 mg/dL).
- Hiperbilirubinemie predominant neconjugată.
- Alte teste ale funcției hepatice sunt normale.
- Dovezi de anemie hemolitică.

Icter hepatocelular

- Transportul bilirubinei prin hepatocite poate fi afectat în orice punct între captarea bilirubinei neconjugate în celulă și transportul bilirubinei conjugate în canaliculi biliari.
- În plus, umflarea celulelor și edemul din cauza inflamației provoacă obstrucția mecanică a arborelui biliar intrahepatic.
- Prin urmare, în icterul hepatocelular, concentrația atât a bilirubinei neconjugate, cât și a celei conjugate crește în sânge.

Cauze

- | | |
|----------------------|-------------------------------------|
| • Hepatită virală | • Hepatită indusă de medicamente |
| < | • Clorpromazină, imipramină |
| • Hepatită alcoolică | • INH, rifampicină, eritromicină |
| • Hepatită cronică | • Amitriptilină, halotan, metildopa |
| • Ciroză | |

Icter colestatic

- Colestaza înseamnă insuficiența fluxului biliar, iar cauza acesteia poate fi oriunde între hepatocite și duoden.
- Icterul colestatic este de obicei un „icter chirurgical”.
- Colestaza se poate datora obstrucției ductului mic (colestaza intrahepatică) sau obstrucției ductului mare (colestaza extrahepatică).

- Consecințele sunt reținerea acizilor biliari și bilirubinei în ficat și sânge și o deficiență a acizilor biliari în intestin.

Cauze

Obstrucția canalului mic (colestază intrahepatică) <ul style="list-style-type: none"> • Droguri, alcool • Hepatită virală, ciroză • Hepatită cronică • Ciroza biliară primară • Infecții bacteriene severe • boala Hodgkin • Granuloame (tuberculoză, sarcoidoză) • secundare larg răspândite în ficat • Colita ulcerativă • Hipotensiune • Nutriție parenterală totală • Sarcoidoză 	Obstrucția canalului mare (colestază extrahepatică) <ul style="list-style-type: none"> • Pietre biliare în CBD • Carcinom cap de pancreas • Carcinom ampula lui Vater • Strictificarea căilor biliare • Colangita sclerozantă • Helminți în CBD • Carcinom al căilor biliare Erori înnăscute ale secreției biliare <ul style="list-style-type: none"> • Colestază intrahepatică familială progresivă • Colestază intrahepatică recurentă benignă
---	--

Caracteristici clinice

- Simptome:
 - Icter (treptat progresiv sau fluctuant)
 - Prurit
 - Scaune palide sau de culoare argilă
 - Urina întunecată (creșterea bilirubinei conjugate)
 - Febră cu frisoane și frisoane (colangită)
 - Pierdere în greutate (malabsorbție)
 - Tendință hemoragică (deficit de vitamina K)
 - Dureri osoase (deficit de calciu și vitamina D)
 - Dureri abdominale.
- Semne:
 - Icter profund cu o nuanță verzuie
 - Urme de zgârietură
 - Xantelasme pe pleoape (depunere de lipide)
 - Xantoame peste tendoane (depozit de lipide)
 - Vezica biliară palpabilă (în carcinomul capului pancreasului)
 - Ficat mare dur neregulat (neoplasm)
 - ciroza biliara secundara (tarzie)
 - Semne ale insuficienței celulelor hepatice (târzie).

Investigatii

- Bilirubina prezentă în urină.
- Urobilinogen absent în urină.
- Bilirubina serică crescută semnificativ.
- Hiperbilirubinemie predominant conjugată.
- ALP seric crescut semnificativ (>3-4 ori mai mare decât normal).
- Modificări biochimice minime ale leziunilor parenchimatose.
- Ecografia (pentru cauza principală).
- Anticorp antimitocondrial (ciroză biliară primară).
- ERCP sau MRCP
- Colangiografie transhepatică percutanată (PTC).
- Biopsie hepatică (doar dacă există dovezi de boală a celulelor hepatice).

Î. Cum se diferențiază clinic icterul hemolitic, icterul hepatocelular și icterul obstructiv (colestatic)?**Caracteristicile clinice ale icterului—Rezumat**

Caracteristica clinică	hemolitic	Hepatocelular	Obstructiv
• Culoarea icterului	Galben lămâie	galben portocaliu	Galben verzui
• Profunzimea icterului	Ușoară	Variabilă	Adânc
• Prurit	Absent	Variabilă	Prezent
• Tendință la sângerare	Absent	Prezent	Prezent (târzie)
• Bradicardie	Absent	Absent	Prezent
• Anemia	Prezent	Absent	Absent
• Splenomegalie	Prezent	Variabilă	Absent (târzie; după ciroză)
• Vezica biliară palpabilă	Absent	Absent	Poate fi prezent
• Caracteristici ale insuficienței	Absent	Prezent	Prezent (târzie)

Q. Discuțați pe scurt despre hiperbilirubinemiile congenitale non-hemolitice.**Hiperbilirubinemii congenitale non-hemolitice**

<ul style="list-style-type: none"> • sindromul Gilbert • Sindromul Crigler-Najjar tip 1 • Sindromul Crigler-Najjar tip 1l 	<ul style="list-style-type: none"> • sindromul Dubin-Johnson • Sindromul rotorului
--	--

Sindromul Gilbert

- Etiologie:
 - Deficiență ușoară a enzimei UGT1A1 (redușă la 10-35% din normal) care duce la hiperbilirubinemie neconjugată .
 - Moștenire autozomal dominantă.
- Caracteristici clinice:
 - Mai frecvent la bărbați; apare la 5% din populația generală.
 - De obicei asimptomatic și icter detectat întâmplător.
 - Rareori apar simptome precum anorexia, starea de rău și durerea abdominală superioară.
 - Profunzimea icterului crește odată cu infecțiile, oboseala, efortul și postul. În timpul postului, glucoza este epuizată, ceea ce duce la o disponibilitate mai scăzută a acidului UDP-glucuronic necesar pentru conjugare.
 - Examenul fizic este normal, cu excepția icterului ușor.
- Investigatii:
 - Hiperbilirubinemie neconjugată (mai puțin de 6 mg/dL). Creșterea bilirubinei în timpul postului este folosită ca instrument de diagnosticare cel mai comun. În urma aportului caloric redus de 400 kcal/zi timp de 24-48 de ore, se observă de obicei o creștere semnificativă a nivelului de bilirubină din sânge.
 - Urobilinogenul în urină este crescut.
 - Fara bilirubinurie.
 - Frotiu periferic normal, număr de reticulocite și haptoglobină serică.
- Tratament:
 - De obicei, nu este necesar niciun tratament.
 - Activitatea glucuronozil-transferazei poate fi crescută de fenobarbital 60 mg BD.

Sindromul Crigler-Najjar tip I

- Moștenire autosomal recesiv.
- Absența completă a bilirubin-uridin difosfat-glucuronozil-transferazei și, prin urmare, bila este incoloră.
- Hiperbilirubinemia severă neconjugată și kernicterus duc la moarte.
- Tratamentul include fototerapie zilnică și transplant hepatic. Fenobarbitona nu are efect.

Sindromul Crigler-Najjar tip II

- Moștenire autosomal recesiv în majoritatea cazurilor.
- Deficit parțial de UGT1A1 (< 10% din normal).
- Icterul este mai ușor decât tipul I (bilirubină 6-25 mg/dL), fără kernicterus.
- Tratamentul include terapia cu lumină ultravioletă, fenobarbitonă și, în unele cazuri, transplantul de ficat.

Sindromul Dubin-Johnson

- Moștenire autosomal recesiv.
- Capacitate redusă de a transporta diglucuronida bilirubinei în canalicule biliare.
- Sindromul se datorează defectului MRP2, care este necesar pentru secreția bilirubinei conjugate din hepatocite în canalicule.
- Clinic se prezintă cu icter, în general după pubertate.
- Hiperbilirubinemie conjugată (de obicei 2-5 mg/dL) și bilirubinurie.
- Gradul de hiperbilirubinemie poate fi crescut de boli intercurrente, contraceptive orale și sarcină.
- Speranța de viață *este* în general normală.
- Vezica biliară nu este de obicei vizualizată pe colecistografia orală.
- Testul de retenție BSP (bromosulfaleină) arată clearance-ul afectat *cu* reflux în sânge la 90 de minute.
- Biopsia hepatică arată pigmentul închis la culoare în hepatocitele centrilobulare.
- Nu este necesar niciun tratament în majoritatea cazurilor.

Sindromul rotorului

- Moștenire autosomal recesiv.
- Datorită absorbției și stocării slabe a bilirubinei de către celulele hepatice.
- Prezentarea clinică este cu icter ușor.
- Hiperbilirubinemie și bilirubinurie conjugate.
- Testul de retenție BSP arată clearance-ul afectat, dar nu există reflux înapoi în sânge.
- Vezica biliară este vizualizată pe colecistografie orală.
- Biopsia hepatică este normală și nu prezintă pigment închis la culoare.

Î. Explicați pe scurt despre triada lui Charcot.

- Prezența următoarelor triade în prezența pietrelor în căile biliare: 1. Durere în hipocondrul drept. 2. Icter intermitent sau persistent. 3. Febra cu frisoane și frisoane din cauza colangitei acute.

Î. Descrieți legea lui Courvoisier.

- În obstrucția căilor biliare comune cu pietre, vezica biliară, de regulă, este impalpabilă. Majoritatea pacienților cu icter din cauza pietrelor au o vezică biliară zbârcită, fibrotică, nedistensabilă și, prin urmare, vezica biliară nu va fi palpabilă.
- Un pacient cu icter cu obstrucție malignă (de exemplu, carcinomul capului pancreasului) va avea vezică biliară distensabilă și, prin urmare, vezica biliară poate fi palpabilă.

Î. Scrieți o scurtă notă despre leziunile hepatice induse de medicamente și toxine.

- Au fost recunoscute două tipuri majore de hepatotoxicitate chimică: 1. Tip toxic direct. 2. Tip idiosincronic.
- Hepatita toxică directă se caracterizează printr-o toxicitate previzibilă și legată de doză, perioadă scurtă de latentă și absența manifestărilor extrahepatice.
- Reacțiile medicamentoase idiosincratice sunt caracterizate prin toxicitate imprevizibilă, cel mai adesea independentă de doză, cu perioadă de latentă variabilă și prezența manifestărilor extrahepatice cum ar fi febră, erupții cutanate, artralgie și eozinofilie. Cu toate acestea, pentru multe medicamente, hepatotoxicitatea idiosincronică poate fi dependentă de doză. Medicamentele care provoacă acest tip de reacție includ halotanul, izoniazida și clorpromazina.
- Severitatea poate varia de la creșteri asimptomatice ale enzimelor hepatice la boală hepatică cronică până la insuficiență hepatică fulminantă.
- Tratament:
 - Retragerea agentului suspect.
 - În principal terapie de susținere ca în hepatita virală.

Medicamente hepatotoxice comune și toxine cu modificări morfologice

Colestaza <ul style="list-style-type: none"> • Metiltestosteron • Metimazol • Estolat de eritromicină • Clorpropamida • Clorpromazina • Steroizi anabolizanți • Ciclosporină • Nimesulid • Amoxicilină/clavulanat 	hepatită <ul style="list-style-type: none"> • Halotan • Fenitoină • Metildopa • Isoniazidă • Rifampicina • ibuprofen • Ketoconazol • Fluconazol • Zidovudină • Clorotiazidă • Oxifenistina
Ficat gras <ul style="list-style-type: none"> • Zidovudină • Amiodarona • Indinavir • Ritonavir • Metotrexat • Tetraciline • Acidul valproic 	Granuloame <ul style="list-style-type: none"> • Fenilbutazonă • Sulfonamide • Alopurinol • Carbamazepină • Chinidină
Toxic (necroză) <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • tetraclorura de carbon • Fosfor galben • Ciupercă (<i>Amanita phalloides</i>) 	Fibroza hepatică <ul style="list-style-type: none"> • Metotrexat
	Hepatită cronică <ul style="list-style-type: none"> • Fenitoină • Isoniazidă

Q. Descrieți etiologia, epidemiologia, patogeneza, caracteristicile clinice și tratamentul hepatitei virale. Adăugați o notă despre diagnostic și prevenire.

Î. Oferiți o scurtă descriere a etiologiei și epidemiologiei hepatitei delta.

Q. Descrieți pe scurt hepatita ancterică.

Tipuri de hepatită virală

Hepatită cauzată de viruși obișnuiți	Hepatită cauzată de alți virusuri
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatita A, cauzată de virusul hepatitei A (HAV) • Hepatita B, cauzată de virusul hepatitei B (VHB) • Hepatita Delta, cauzată de virusul hepatitei D (HDV) • Hepatita C, cauzată de virusul hepatitei C (VHC) • Hepatita E, cauzată de virusul hepatitei E (HEV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Citomegalovirus • Virusul Epstein-Barr • Virusul herpes simplex • Virusul febrei galbene • Virusul hepatitei G

Hepatita A*Etiologie*

- Cauzat de virusul hepatitei A (HAV), un virus ARN aparținând grupului de picomavirusuri.
- **HAV** supraviețuiește pe mâini și fomite și necesită temperaturi mai mari de 185 ° F (85 ° C) pentru inactivare. Este rezistent la îngheț, detergenți și acizi, dar este inactivat de formol și clor.

Epidemiologie

- Perioada de incubație este de 30 de zile (15-45 de zile).
- Sursa infecției sunt persoanele care incubează sau suferă de boală.
- **HAV** se transmite aproape exclusiv pe cale fecal-oral. Persoanele infectate excretă virusii în fecale timp de 2 săptămâni înainte de debut și 5-7 zile după debutul bolii.

- Rareori poate fi răspândit prin transfuzii de sânge și activitate homosexuală.
- Copiii sunt cel mai frecvent afectați. Supraaglomerarea și igienizarea deficitară facilitează răspândirea.
- În focare, apa, laptele și scoicile sunt toate implicate.
- Nu a fost identificată nicio stare de transport.
- Cel mai important predictor al evoluției clinice a unei infecții acute cu hepatită A este vârsta. Infecțiile simptomatice sunt mai puțin frecvente la copiii mici. La adulți 75-90% dintre infecții sunt simptomatice, cu icter în majoritatea cazurilor.

Prevenirea

- La nivel comunitar se încearcă prevenirea prin îmbunătățirea condițiilor sociale, în special a situațiilor de supraaglomerare și lipsă de igienă.
- Imunoglobulina serică (0,02 ml/kg) poate proteja de infecție timp de 3 luni. Este utilizat la cei cu risc deosebit, de exemplu, contacte strânse, cei cu alte boli majore, femeile însărcinate și în focare, de exemplu, într-o școală sau creșă. Cursul infecției cu HAV poate fi modificat prin utilizarea adecvată a imunoglobulinei umane. La contactele casnice, profilaxia pasivă cu imunoglobuline în 2 săptămâni de la expunere reduce boala icterică cu mai mult de 80%, deși infecția nu este neapărat prevenită. Cu toate acestea, în prezent, imunizarea activă mai degrabă decât imunizarea pasivă este recomandată pentru a reduce șansele de transmitere.
- Este disponibil un vaccin pentru imunizarea activă. Este aprobat pentru utilizare la persoanele cu vârsta peste 2 ani. Se recomandă două doze la interval de 6 luni. Se pare că oferă imunitate pe viață. Rolul exact al acestui vaccin în configurația indiană nu este clar, deoarece majoritatea persoanelor se infectează cu hepatita A în copilărie timpurie, când boala are o evoluție ușoară. Poate fi administrat în grupuri cu risc ridicat (personal militar, manipulatori de alimente). Pacienții cu hepatită cronică C sau alte boli hepatice cronice pot prezenta un risc crescut de hepatită fulminantă sau deces prin suprainfecție cu HAV. Acestor pacienți li se poate administra vaccinul HAV.

Hepatita B

Etiologie

- Cauzat de virusul hepatitei B (VHB), aparținând grupului de virusuri hepadna.
- VHB cuprinde o înveliș de suprafață [antigenul exprimat pe acesta se numește antigen de suprafață al hepatitei B (HBsAg)] și un miez nucleocapside care conține ADN [antigenul exprimat pe suprafața sa se numește antigen central al hepatitei B (HBcAg), în timp ce un alt antigen solubil din nucleocapsidă se numește antigenul hepatitic Be (HBeAg)]. Miezul nucleocapsidei, de asemenea, enzima ADN polimerază bas.
- Anticorpii corespunzători sunt:
 - Anti-HBs
 - Anti-HBc
 - Anti-HBe.
- Serul HBsAg-pozitiv care conține HBeAg are mai multe șanse să fie foarte infecțios decât serul HBeAg-negativ sau anti-HBe-pozitiv.

Epidemiologie

- Perioada de incubație este de aproximativ 90 de zile (50--150 de zile).
- Oamenii sunt singura sursă de infecție, fiind persoane aflate în incubație sau care suferă de hepatită acută, purtători asimptomatici sau persoane cu boală hepatică cronică.
- Principala cale de transmitere este parenterală, dar uneori non-parenterală.
- Urmează în mod obișnuit transfuzia de sânge sau produse din sânge infectate, injecții cu ace contaminate, consumul de droguri intravenos cu distribuirea acelor, tatuaj și acupunctură. Soluțiile de albumină și aglobulinele ga mm nu prezintă riscuri. În prezent, HBV reprezintă doar mai puțin de 10% cazuri de hepatită post-transfuzie.
- Mijloacele de transmitere non-parenterală includ răspândirea prin fluide corporale, cum ar fi saliva, urină, materialul seminal și secrețiile vaginale. Cu toate acestea, acest lucru necesită contact personal apropiat, act sexual și homosexualitate masculină.
- Răspândirea de la mamă la copil (transmitere perinatală) este, de asemenea, frecventă. Poate fi transmisie transplacentară sau transmitere la naștere sau la scurt timp după naștere.
- Grupurile cu rate ridicate de risc de infecție cu VHB includ soții de persoane infectate acut, bărbați promiscui sexual (homosexuali), lucrătorii din domeniul sănătății expuși la sânge, stomatologi, hemofili și prizonieri.
- Riscul de transmitere a hepatitei B prin rănirea cu ac de la o persoană pozitivă cu AgHBs este de aproximativ 30%.
- O stare cronică de purtător este descrisă pentru infecția cu VHB (1-20%).
- AgHBs seric este pozitiv în 30% din cazurile de sindrom Down, lepră lepromatoasă, leucemie, boala Hodgkin, poliarterita

nodoasă, pacienții aflați în hemodializă cronică și dependenți de droguri.

- Vârsta la care o persoană este infectată cu virusul determină rezultatul bolii; 90% dintre cei care dobândesc VHB perinatal sau în copilăria timpurie vor dezvolta hepatită cronică, deoarece sistemul lor imunitar nu poate distruge și curăța hepatocitele infectate. La adulți, 90% dintre infecții sunt acute și doar 5-10% se dezvoltă în hepatită cronică.

Prevenirea

- Pentru imunizarea activă sunt disponibile vaccinuri recombinante (conținând HBsAg) care oferă o eficacitate de 95% împotriva infecției cu HBV. Deoarece căile nepercutanate de transmitere sunt destul de răspândite în India, acest vaccin este recomandat tuturor copiilor. De asemenea, este recomandată grupurilor cu risc ridicat (lucrători sanitari, pacienți hemodializați, consumatori de droguri injectabile, hemofili și contacte sexuale cu purtători de AgHBs). Injecțiile se fac la 0, 1 și 6 luni pentru imunitate deplină. Doza este de 10 p . g pentru copii sub 10 ani și 20 p . g la copiii peste 10 ani. Durata imunității oferite nu este cunoscută, dar s-au găsit niveluri de protecție ale anti-HBs timp de 5-10 ani. Rapelurile nu sunt recomandate în prezent, cu excepția persoanelor imunodeprimite. Vaccinul nu este eficient la purtătorii de AgHBs.
- Imunoglobulina B hiperimună (HBIG) este preparată din sânge care conține anti-HBs. Acest lucru poate preveni sau reduce la minimum hepatita B. Aceasta ar trebui administrată de preferință în 24 de ore sau cel mult o săptămână de la expunere. Doza este de 0,06 [^]L/kg. Indicațiile sunt înțeparea accidentală a acului, contaminarea personală gravă cu sânge infectat, ingestia orală sau contaminarea mucoaselor și expunerea la sânge infectat în prezența tăieturilor și a zgârieturii.
- Imunizarea activ-pasivă este vaccinul administrat împreună cu globulină hiperimună și este recomandată pentru profilaxia post-expunere la persoanele nevaccinate. Pentru expunerea perinatală a sugarilor născuți din mame HBsAg- pozitive, o singură doză de 0,5 mL de HBIG în coapsa nou-născutului, imediat după naștere, este urmată de trei doze de vaccin începând cu 12 ore de la naștere.

Hepatita Delta

Etiologie

- Cauzat de virusul hepatitei D (HDV), care este un virus ARN defect. Genomul ARN este acoperit de un strat exterior de HBsAg.
- Nu are existență independentă. Necesită HBV pentru replicare și exprimare.
- HDV poate infecta o persoană simultan cu HBV (coinfecție). HDV poate suprainfecta o persoană care este deja un purtător cronic de HBV (superinfecție).

Epidemiologie

- Există două modele epidemiologice: (i) Infecția Delta fiind endemică la cei cu hepatită B, transmisă predominant pe cale non-parenterală, în special contactul personal apropiat. (ii) În zonele neendemice, infecția delta este limitată la persoanele expuse frecvent la sânge și produse din sânge, în principal dependenții de droguri intravenoase și hemofili. Aici, transmiterea predominantă este pe cale parenterală.
- Coinfecția dă naștere la o hepatită acută severă, care este limitată de recuperarea după infecția cu VHB.
- Suprainfecția determină hepatită cronică rapid progresivă, cu episoade de hepatită acută.
- Poate provoca insuficiență hepatică fulminantă și progresie rapidă spre ciroză, precum și un risc crescut de cancer la ficat.

Hepatita C

Etiologie

- Denumită anterior hepatită non-A, non-B transmisă prin sânge.
- Este un virus ARN monocatenar aparținând familiei *Flaviviridae*.
- VHC are șase genotipuri. Infecția cronică cu VHC 1 are un răspuns slab la terapie. În India, HCV 3 este cel mai răspândit.
- ARN-VHC poate fi detectat în câteva zile de la infecție, cu mult înainte de apariția anticorpilor împotriva HCV (anti-HCV).

Epidemiologie

- Perioada de incubație este de 50 de zile (15-160 de zile).
- Principala cale de transmitere este parenterală.
- Peste 90% din cazurile de hepatită post-transfuzie sunt cauzate de VHC . Frecvent și la dependenții de droguri.
- Sursele obișnuite de infecție sunt sângele și produsele din sânge capabile să transmită hepatita B, în special concentratele de factor de coagulare. Alte moduri includ transmiterea perinatală și sexuală.
- Transmiterea hepatitei C prin rănirea cu ac este de 1-3%.

- VHC nu se transmite prin alăptare.
- Aproape 80% dezvoltă hepatită cronică (vezi hepatită cronică).
- Prevenirea prin vaccin sau imunoglobulină nu este posibilă.

Hepatita E

Etiologie

- Denumită anterior hepatită non-A, non-B cu transmitere enterică sau epidemică.
- Este un virus ARN monocatenar.

Epidemiologie

- Perioada de incubație este de 40 de zile (15-60 de zile).
- Modul de transmitere în primul rând enteric.
- Contează hepatita epidemică, transmisă prin apă; comună în India.
- Apare de obicei după contaminarea surselor de apă ca după inundațiile musonice.

Prevenirea

- Similar cu hepatita A (nu este disponibil niciun vaccin).

Caracteristicile clinice ale hepatitei virale

- Simptomele prodromale durează de obicei de la câteva zile până la 2 săptămâni înainte de apariția icterului, caracterizate prin febră, frisoane, dureri de cap, stare de rău și simptome gastrointestinale proeminente, cum ar fi anorexia și dezgustul față de țigări. Urmează greața, vărsăturile și diareea. Pacienții cu infecție cu VHB au poliartalgii și, ocazional, un „sindrom de boală a serului” cu erupții cutanate și poliartrită.
- Dureri abdominale superioare constante, uneori severe (datorită întinderii capsulei hepatice).
- Urina este închisă la culoare, cu decolorarea gălbuie a sclerei.
- Odată cu debutul icterului clinic, simptomele constituționale se diminuează.
- Ficatul devine palpabil și sensibil.
- Ganglionii limfatici cervicali măriți și splenomegalie.
- Pe măsură ce obstrucția canaliculelor biliare crește (faza colestatică), icterul se adâncește, scaunele devin mai palide, urina devine mai închisă la culoare și ficatul devine mai palpabil.
- Faza de recuperare — apetitul se îmbunătățește treptat și simptomele gastro-intestinale scad; icterul scade, scaunele și urina devin normale, iar dimensiunea ficatului scade. Pe o perioadă de 3-6 săptămâni, majoritatea se recuperează.
- Faza de recuperare este mai prelungită în hepatita acută B și hepatita C.
- Recuperarea clinică și biochimică completă are loc în 1-2 luni de la debut în cazurile de hepatită A și E și în 3-4 luni de la debut în hepatita B și C.
- Coinfecția Delta nu se poate distinge de hepatita acută B. Dar suprainfecția delta apare ca o exacerbare clinică asemanătoare cu hepatita virală acută la o persoană infectată cronic cu VHB. Suprainfecția cronică cu HDV este asociată cu o evoluție severă a hepatitei care duce frecvent la progresia rapidă a fibrozei, decompensarea hepatică și dezvoltarea carcinomului hepatocelular.
- În infecția cu hepatita A, probabilitatea apariției bolii aparente clinic crește odată cu vârsta. La copiii cu vârsta de până la 6 ani, majoritatea infecțiilor (70%) sunt asimptomatice, iar dacă boala apare, de obicei este anicterică. La copiii mai mari și la adulți infecția este de obicei simptomatică, icterul aparând la 70% dintre pacienți. În unele cazuri, HAV poate provoca o a doua criză de icter (hepatită recurentă) la 6-12 săptămâni după infecția primară. Nu există dovezi de boală hepatică cronică sau infecție persistentă după infecția cu HAV. Cu toate acestea, 15-20% dintre pacienți pot avea boală prelungită sau recidivă care durează până la 6 luni. Alte caracteristici atipice includ colestaza prelungită și leziunea acută a rinichilor.
- Infecția cu VHC este rar diagnosticată în timpul fazei acute a infecției. Majoritatea pacienților (60-75%) sunt asimptomatici sau au simptome ușoare.
- În hepatita B, D și E se poate dezvolta insuficiența hepatică fulminantă. Este mai puțin frecventă în cazul hepatitei C și rar în hepatita A. În cazul hepatitei E, hepatita fulminantă apare în 1-2% din cazuri, dar apare în aproape 20% din cazuri la femeile gravide.
- Hepatita anicterică este o boală ușoară cu evoluție anicterică (fără icter clinic). Diagnosticul se bazează pe istoricul contactului cu un caz cert, simptome gastrointestinale vagi, stare de rău, bilirubinurie și creșterea aminotransferazelor. Diagnosticul hepatitei anicterice necesită un indice ridicat de suspiciune.

Comparația dintre hepatita A, hepatita B, hepatita C și hepatita E

Caracteristici	Hepatita A	Hepatita B	Hepatita C	Hepatita E
• Perioadă incubatie	30 de zile (15-45)	90 de zile (50-150)	50 de zile (15-150)	40 de zile (15-60)
• Debut	Acut	Insidios	Insidios	Acut
• Vârsta	Copii, tineri	Orice vârstă	Adult, dar de oricare vârstă	Tinerii adulți
• Călea de transmitere				
• Fecal-oral	+++	—	Necunoscut	+++
• Altele non-parenterale	+eu-	++	++	+eu-
• Parenteral	+	+++	+++	
• Severitatea	Ușoară	Severă	Ușoară	Ușoară
• Prognostic	Bun	Mai rău	Moderat	Bun
• Cronicitatea	Nici unul	5-10%	50-70%	Nici unul
• Profilaxie	Globulină serică imună	Globulină serică hiperimună și hepatită	Nici unul	Nici unul
• Starea purtătorului	Nici unul	vaccin B 1-30%	1%	Nici unul

Investigatii

- Urina prezintă bilirubinurie (în stadii incipiente), hematurie microscopică ușoară și proteinurie ușoară.
- Numărul total este scăzut, cu neutropenie, limfocitoză relativă și limfocite atipice.
- Aminotransferazele (AST, AL T) sunt crescute. Nivelurile maxime sunt observate în faza prodromală, variind de la 400 la 4000 UI/L. Ele scad progresiv în timpul fazei icterice și de recuperare.
- Nivelurile de bilirubină sunt crescute variabil. Atât bilirubinele conjugate, cât și cele neconjugate sunt crescute în mod egal.
- Nivelul ALP poate fi crescut, dar este de obicei mai mic de două ori decât normal.
- Nivelurile de proteine serice sunt normale.
- Timpul de protrombină - prelungirea marcată semnifică leziuni hepatocelulare extinse. Acesta este unul dintre cei mai buni indici de prognostic.
- Nivelul glucozei din sânge poate fi scăzut.
- Anticorpul antimușchi, factorul reumatoid, anticorpul antinuclear și anticorpul heterofil pot fi prezenți la titruri mici în timpul fazei prodromale.

Teste imunologice pentru hepatita virală

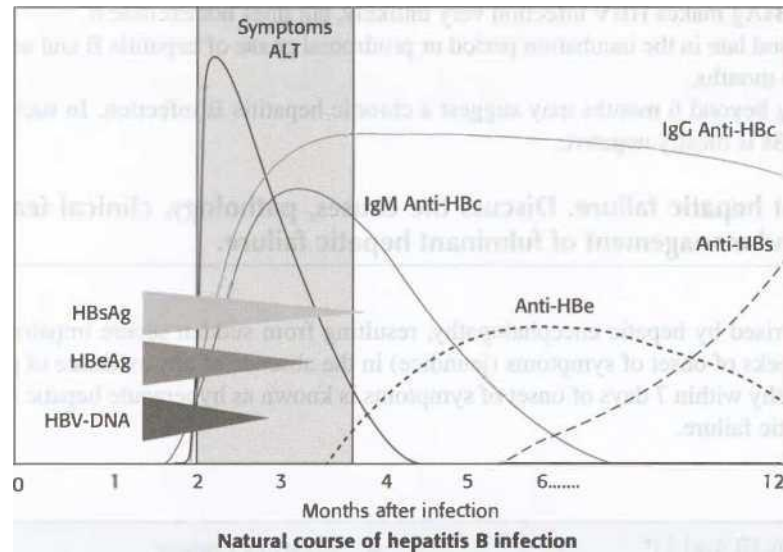
Hepatita C

- Anti-HCV - apare după infecție; dispare după recuperare; persistă în hepatita cronică C
- ARN-VHC — după expunere, ARN - VHC devine detectabil în ser după 7-14 zile, urmată de creșterea amino transferazei și mai târziu (după 4-10 săptămâni) de prezența anticorpilor. Rămâne detectabil în majoritatea, continuu sau intermitent

Hepatita E

- Anti-HEV - atât IgM cât și IgG sunt prezente la debut

„Ocazional, apariția anti-HBs poate duce la dispariția HBsAg cu câteva săptămâni până la luni. În această perioadă fereastră, atât AgHBs cât și anti-HBs sunt negative; singurii markeri ai infecției recente cu VHB în acest timp sunt anticorpii împotriva antigenului de bază al VHB (IgM și IgG anti-HBc)



Complicațiile hepatitei virale acute

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență hepatică fulminantă • Hepatita recidivantă • Hepatită colestatică • Sindromul post-hepatitic • Anemia aplastică • Poliarterita nodoasă • Mielita transversală | <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală • purpura Henoch-Schonlein • Hepatită cronică • Ciroză • Carcinom hepatocelular • Miocardită • Neuropatie periferică |
|--|--|

Caracteristici de prognostic slab

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Creștere marcată a AST și ALT • Bilirubina >20 mg/dL • Ficat nu este mărit • Prolungirea timpului de protrombină cu 5 secunde | <ul style="list-style-type: none"> • Crize recurente de hipoglicemie • Insuficiență renală • Condiții asociate • Infecție cu VHB, VHC sau HDV |
|---|---|

Tratament

- Odihnă
 - În timpul perioadei simptomatice acute, repaus complet și ulterior deambulare treptată.
 - La pacienții cu risc ridicat (pacienți de peste 50 de ani, însărcinate și cei cu alte boli majore) repausul este continuat până când simptomele și semnele au dispărut, iar testele funcției hepatice au revenit la normal.
- Dieta
 - Dieta generală nutritivă de 2000-3000 kcal/zi. În stadiul inițial, când nu este tolerată o alimentație bună, dați o dietă ușoară, băuturi din fructe și glucoză. Nu este nevoie să evitați dietele cu grăsimi, dar majoritatea pacienților nu pot tolera aceste diete.

- Încurajează un aport bun de proteine.
- Dacă vărsăturile sunt severe, se administrează fluide intravenoase.
- Droguri
 - Drogurile trebuie evitate dacă este posibil (în special sedative și hipnotice).
 - Alcoolul de evitat pentru următoarele 6 luni.
 - ' Contraceptivele orale pot fi reluate după recuperarea clinică și biochimică.
- Medicamente antivirale
 - Unele dovezi sugerează eficacitatea interferonului-a la pacienții cu infecție acută cu hepatită C în reducerea ratei de cronicizare.

Î. Scrieți pe scurt despre antigenul din Australia, HBsAg sau antigenul de suprafață al hepatitei B.

- HBsAg este localizat în materialul capsular al virusului.
- Identificat prin metode de hemaglutinare și radioimunotest.
- Un test negativ pentru HBsAg face ca infecția cu VHB să fie foarte puțin probabilă, dar nu o exclude.
- HBsAg apare în sânge târziu în perioada de incubație sau faza prodromală a hepatitei B și durează de obicei 3--4 săptămâni sau poate persista până la 3 luni.
- Persistența AgHBs peste 6 luni poate sugera o infecție cronică cu hepatită B. În astfel de cazuri, anti-HBc rămâne pozitiv, în timp ce anti-HBs este în mare parte negativ.

Q. Definiți insuficiența hepatică fulminantă. Discutați cauzele, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul insuficienței hepatice fulminante.

Definiție

- Sindrom caracterizat prin encefalopatie hepatică, rezultat din afectarea bruscă severă a funcției hepatice, care apare în decurs de 4 săptămâni de la debutul simptomelor (icter) în absența oricărei dovezi de boală hepatică preexistentă.
- Debutul encefalopatiei în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor este cunoscut sub numele de insuficiență hepatică hiperacută. Are un prognostic mai bun decât insuficiența hepatică acută.

Etiologie

- | | |
|---|--|
| • Hepatită virală acută (B și E) †† | • Boala Wilson |
| • Medicamente (a se referi la medicamente hepatotoxice) | • Șoc |
| • Sarcina (ficat gras acut; HELLP ‡‡; eclampsie) • | Otrăviri, de exemplu <i>Amanita phalloides</i> , |

†† Hepatita fulminantă este o complicație rară a hepatitei A, riscul fiind <0,5%.

‡‡Coexistența hemolizei, enzime hepatice crescute și trombocite scăzute.

Patologie

- Necroză parenchimatoasă extinsă.
- Mai puțin de 30% din celulele hepatice par viabile histologic.
- Degenerescenta grasă severă în toxicitatea tetraciclinei și sarcina.

Patogeneza

- Amoniacul crescut în sânge joacă aparent un rol în patogeneza encefalopatiei hepatice.
- Alți factori implicați includ niveluri crescute de aminoacizi aromatici, niveluri reduse de aminoacizi cu lanț ramificat, acizi grași cu lanț scurt, mercaptani și neurotransmițători falși (octoparni și ne).

Caracteristici clinice

- Caracteristici generale:
 - Slăbiciune, greață, vărsături
 - Durere ipocondrială dreaptă și icter
 - Ficatul poate fi mărit inițial, dar ulterior se micșorează și devine impalpabil
 - Matitate hepatică absentă la percție

paracetamol

- Hepatită autoimună
 - Nedeterminată (15-20%)
-

- Ascită și edem (mai târziu).

- Caracteristicile encefalopatiei hepatice:
 - Vigilență redusă, concentrare slabă, neliniște, episoade maniacale, somnolență și comă
 - Confuzie, dezorientare, inversarea ritmului de somn, căscat, vorbire neclară și convulsii
 - Foetor hepatic și tremor de clape (asterixis).
- Caracteristicile edemului cerebral:
 - Bradicardie, hipertensiune arterială și respirație neregulată (triada lui Cushing)
 - Elevi inegale sau care reacționează anormal
 - Pupilele fixe cu respirație spontană
 - Hiperventilație și transpirație abundentă
 - Hiperreflexie și extensori plantari
 - Mioclonie, accese focale și decerebrare
 - Edem papilar (tardiv).

Clasificarea encefalopatiei hepatice

• Clasa 1	Lipsa banală de conștientizare; euforie sau anxietate; durata de atenție redusă; adunare sau scădere deteriorate; necoordonare, asterixis ușoară
• Clasa 2	Letargie sau apatie; dezorientare minimă pentru timp sau loc; schimbare subtilă de personalitate; comportament inadecvat, asterixis
• Clasa 3	Somnolență până la semistupor, dar receptiv la stimulii verbali; confuzie; dezorientare gravă
• Clasa 4	Comă (nu răspunde la stimuli verbali sau nocivi); decerebrare

- Alte caracteristici:
 - Coagulopatie care are ca rezultat sângerare din diferite locuri, inclusiv sângerare intracraniană.

Investigații

- Urina conține proteine, bilirubină și urobilinogen.
- Leucocitoză, trombocitopenie.
- Bilirubina serică este crescută.
- Activitatea aminotransferazei serice este inițial crescută, dar scade mai târziu.
- Hipoalbuminemie.
- Timpul de protrombină este prelungit.
- Nivelurile de amoniac din sânge sunt crescute.
- Aminoacizii din plasmă și urină sunt măriți.
- EEG – caracteristică encefalopatiei hepatice.
- Ultrasonografie - ficat mic.
- Presiunea intracraniană, așa cum este detectată prin monitorizarea presiunii intracraniene, este crescută.
- LCR este normal.

Complicații

<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatie • Edem cerebral • Insuficiență respiratorie • Sângerare, hipotensiune arterială • Hipotermie • Infecții 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatită • Insuficiență renală • Hipoglicemie, hipokaliemie • Hipocalcemie, hipomagneziemie • Dezechilibru acido-bazic
--	---

management

- General:
 - Monitorizați semnele vitale, debitul orar de urină, presiunea venoasă centrală, funcțiile renale și electroliții.
 - Terapia cu fluide și electroliți. La pacienții cu volum intravascular normal, fluidele pot fi limitate la două treimi din necesarul de întreținere. Hipokaliemia trebuie corectată.

- Caloriile sunt furnizate sub formă de glucoză (300 g/zi) pe cale orală sau prin sondă nazogastrică sau prin perfuzie într-o venă centrală.
- Suport ventilator pentru insuficiența respiratorie.
- Cefotaximă intravenos pentru reducerea infecțiilor.
- Omeprazol sau pantoprazol pentru a preveni sângerarea gastrointestinală.
- Insuficiența renală este tratată prin dializă.
- Plasmă proaspătă congelată dacă timpul de protrombină este de peste 1,5 ori mai mult decât normal.
- Tratamentul encefalopatiei:
 - Dietă cu restricții proteice (s \sim 0,5 g/kg/zi), terapie cu antibiotice (ampicilină, rifaximin, metronidazol sau neomicina), lactuose, spălături intestinale etc. (se referă la encefalopatie hepatică). Lactuloza este catabolizată de flora bacteriană a colonului în acizi grași cu lanț scurt (de exemplu acid lactic și acid acetic) care scad pH-ul colonului. Această reducere a pH-ului favorizează formarea ionului de amoniu neabsorbabil din amoniac, captând amoniacul în colon și reducând astfel concentrațiile plasmatice de amoniac.
 - Evitați sedativele dacă este posibil.
 - Neliniștea și entuziasmul sunt tratate cu cea mai mică doză posibilă de diazepam sau midazolam intravenos.
- Tratamentul edemului cerebral:
 - Ridicarea capului la 30° și ventilație electivă la pacienții cu encefalopatie de gradul 3 sau 4. Capul trebuie să fie pe linia mediană deoarece rotația sau flexia gâtului poate compromite drenajul venos jugular și poate crește presiunea intracraniană.
 - Manitol 20% (1 g/kg greutate corporală) intravenos timp de o jumătate de oră. Doza poate fi repetată la fiecare 6 ore cu osmolaritatea serică menținută sub 310 mOsm/L.
 - Hiperventilație controlată pentru a menține PaCO₂ între 30 și 35 mmHg (doar pentru perioade scurte).
 - Tiopentalul de sodiu poate fi utilizat în controlul edemului cerebral rezistent la manitol. O doză în bolus de 2-4 mg/kg timp de 15 minute este urmată de o perfuzie intravenoasă lentă de 1-2 mg/kg/oră.
- Alte măsuri:
 - Administrarea vitaminei K pentru timpul prelungit de protrombină poate fi de un anumit beneficiu la pacienții cu malnutriție, dar de obicei este inefficientă. Plasma proaspătă congelată este rezervată pentru dovezi clinice de sângerare sau înainte de proceduri invazive.
 - N-acetilcisteina este recomandată în toate cazurile de insuficiență hepatică acută cu encefalopatie ușoară până la moderată, în special cele cu toxicitate pentru paracetamol.
 - Corticosteroizii, transfuziunea de schimb, plasmafereza, hemoperfuzia de cărbune (sistem de recirculare a adsorbantului molecular – MARS) și hemodializa folosind membrane speciale nu s-au dovedit a fi utile.
 - Transplant hepatic.

Î. Oferiți o scurtă descriere a insuficienței hepatice subacute.

- Insuficiența hepatică care apare între 4 și 24 de săptămâni de la debutul simptomelor se numește insuficiență hepatică subacută. Criteriile de diagnostic pentru insuficiența hepatică subacută sunt:
 - Icter progresiv persistent timp de 4 săptămâni după apariția sa la un pacient cu hepatită acută.
 - Dezvoltarea ascitei la 4 săptămâni după apariția icterului.
 - Dovezi biochimice ale necrozei hepatocelulare.
 - Necroză submasivă sau în puncte la biopsie hepatică.

Caracteristici clinice

- Ascita este frecventă.
- Encefalopatia hepatică apare în 20-100% din cazuri.
- Greață, febră și dureri abdominale.
- Spre deosebire de insuficiența hepatică acută, edemul cerebral este mai puțin frecvent, în timp ce peritonita bacteriană spontană și insuficiența renală sunt mai frecvente.
- Incidența septicemiei și a hemoragiei gastrointestinale este similară în insuficiența hepatică acută și subacută.
- Hepatomegalia poate apărea la aproximativ jumătate dintre pacienți, spre deosebire de micșorarea ficatului observată la pacienții cu insuficiență acută.

Tratament

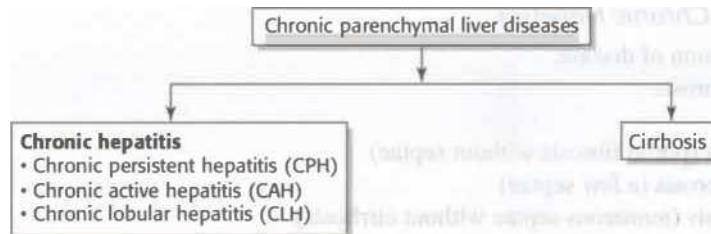
- Verificați ABC-ul pacientului și monitorizați glicemia, electroliții și funcțiile renale.
- Rolul picurării glucoză-insulină-potasiu este controversat.

- Mortalitatea variază de la 70 la 90%, insuficiența renală reprezentând aproximativ jumătate din decese.
- Majoritatea supraviețuitorilor dezvoltă boală hepatică cronică.

Î. Descrieți sindromul Reye.

- De obicei la copii și adolescenți, mai rar la adulți.
- Urmează o boală infecțioasă precum gripa sau varicela.
- Istoricul consumului de aspirină.
- Începe brusc cu vărsături și letargie în perioada de recuperare a unei boli virale urmate de encefalopatie acută cu edem cerebral.
- Degenerare grasă severă a ficatului (care provoacă creșteri ale nivelurilor de amoniac și ale enzimelor hepatice, dar de obicei fără icter).

Î. Cum clasificați bolile hepatice cronice parenchimatoase?



Q. Discutați clasificarea, etiologia, patologia, caracteristicile clinice și managementul hepatitei cronice.

- Hepatita cronică este diagnosticată atunci când boala hepatică este prezentă din motive clinice sau de altă natură pentru mai mult de 6 luni.

Clasificare veche

- Anterior hepatita cronică a fost clasificată în trei tipuri:
 - Formele mai ușoare au fost etichetate ca hepatită cronică persistentă (CPH) și hepatită cronică lobulară (CLH).
 - Formele mai severe au fost etichetate ca hepatită cronică activă (CAH).
- Cu toate acestea, aceste categorii nu sunt foarte utile în prognosticul unui pacient cu boală hepatică cronică.

Noua clasificare

- Pentru a evalua răspunsul la terapie și prognostic a fost dezvoltat un nou sistem de clasificare.
- Noua clasificare se bazează pe combinarea a trei factori:
 - Cauza hepatitei cronice
 - Activitate sau grad histologic
 - Gradul de progresie sau etapă.

Clasificarea după cauze ale hepatitei cronice

- Hepatita cronică B
- Hepatita cronică B plus hepatita D
- Hepatita cronică C
- Hepatită autoimună
- Hepatită cronică legată de droguri
- Hepatită alcoolică
- Steatohepatită non-alcoolică
- Cauze metabolice (ciroză biliară primară, colangită sclerozantă, boala Wilson, hemocromatoză, deficit de 1-antitripsină)
- Hepatită cronică criptogenă

Clasificarea după gradul de hepatită cronică

- Gradul indică severitatea bolii hepatice și se bazează pe dovezile histopatologice ale constatrilor inflamatorii și necrotice. Pe baza severității următorilor factori, se atribuie un scor de severitate (ușoară, moderată sau severă) (scor Knodell-Ishak sau indice de activitate histologică):
 - Necroză periportală, inclusiv necroză fragmentară și/sau necroză de legătură
Necroza pe bucată indică hepatocite umflate izolate în infiltratul celular inflamator.
Atunci când necroza fragmentată duce la formarea septului care leagă tracturile portale și vena centrală, este cunoscută sub numele de necroză de legătură.
 - Necroza intralobulară
 - Inflamație portală
 - Fibroză (o parte a stadializării hepatitei cronice).

Clasificarea pe stadiul hepatitei cronice

- Indică nivelul de progresie a bolii.
- Pe baza gradului de fibroză
 - Stadiul 0 - fără fibroză
 - Etapa 1 - fibroză ușoară (fibroză portală fără septuri)
 - Etapa 2 – fibroză moderată (câteva septuri)
 - Etapa 3 - fibroză severă (număroase septuri fără ciroză)
 - Stadiul 4 - ciroza.

Hepatita autoimuna (lupoida)

- Nu există caracteristici care să fie absolut diagnostice, iar existența afecțiunii poate fi stabilită numai prin recunoașterea unei constelații de caracteristici compatibile și excluderea altor boli.

Caracteristici clinice

- Văzut la femele în timpul al doilea sau al treilea deceniu.
- În majoritate, debutul este insidios cu oboseală, anorexie și icter.
- La câțiva, debutul este acut ca hepatita virală, dar fără rezoluția normală.
- Febră, poliartralgie, epistaxis și amenoree.
- Icter (ușoară până la moderată).
- Ocazional, leziuni cutanate maculopapulare, pleurită, pericardită și insuficiență renală.
- Pot fi prezente semne de boală hepatică cronică - telangiectazie de păianjen, hepatosplenomegalie.
- Condițiile asociate sunt poliartrita migrantă a articulațiilor mari, limfadenopatia, tireotxicoza, tiroidita Hashimoto , mixoedemul, anemia hemolitică pozitivă Coombs, pleurezia, infiltratele pulmonare tranzitorii, colita ulcerosă, glomerulonefrita și sindromul Sjogren.
- Colestaza este neobișnuită, iar pacienții cu prurit, hiperpigmentare, xantelasme sau niveluri serice de fosfatază alcalină crescute disproporționat trebuie evaluați pentru alte afecțiuni.

Investigații

- Bilirubina serică este crescută cu mai puțin de 6 mg%.
- A Aminotransferazele sunt crescute de peste 10 ori în timpul recidivelor.
- Hipoalbuminemie și hiperglobulinemie (IgG).
- Fosfataza alcalină serică este crescută.
- Bilirubină normală și fosfatază alcalină cu creșteri ușoare ale ALT la unii pacienți.
- Timpul de protrombină este prelungit.
- Anticorpi antinucleari pozitivi (model omogen), anticorpi antimușchi și anticorpi antimitocondriali (hepatită de tip I).
- Anti-LKMI (microsom antihepato-renal tip I) este prezent într-un subtip de hepatită autoimună (tip II; observată mai frecvent la copii).
- HBsAg este negativ.
- Biopsia hepatică arată o hepatită agresivă caracterizată printr-un infiltrat de celule inflamatorii cronice cu sau fără ciroză . Hepatita de interfață (de exemplu necroza zonei 3 centrilobulare) este tipică. Alte constatări includ necroza de legătură și fibroza.
- Niveluri serice normale de al-antitripsină și ceruloplasmină, fier și feritină.

Proгноză

- Exacerbările și remisiile sunt frecvente.
- Progresia spre ciroză este limitată în cazul bolilor ușoare (de exemplu, necroză fragmentată fără pontă la biopsie).
- Unele pot progresa rapid spre insuficiență hepatică și moarte.
- Unii dezvoltă ciroză și complicațiile acesteia.
- Carcinomul hepatocelular este mai puțin frecvent.

Tratament

- Prednisolonul 30-60 mg se administrează pe cale orală inițial zilnic, apoi se reduce treptat pe măsură ce funcția hepatică se îmbunătățește. Terapia de întreținere trebuie continuată timp de cel puțin 2 ani după ce LFT a devenit normal.
- Se adaugă azatioprină 50-100 mg/zi dacă doza de întreținere de prednisolon este mai mare de 10 mg/zi. În faza acută, prednisolonul și azatioprina pot fi combinate.
- Alți agenți imunosupresivi (micofenolat de mofetil, ciclosporină sau tacrolimus) dacă nu există răspuns.

Hepatita cronică B

- Infecția cronică cu virusul hepatitei B (VHB) afectează 5% din populația lumii și poate duce la ciroză și carcinom hepatocelular.
- Infecția cu VHB este considerată cronică atunci când antigenul de suprafață persistă mai mult de 6 luni.
- Riscul de cronicizare depinde de vârsta la care a fost contractată infecția acută.
- Dacă un copil este infectat la naștere, infecția acută este mai puțin frecventă, dar boala hepatică cronică apare în aproape 90% din cazuri.
- Pe de altă parte, la adulții imunocompetenți, incidența hepatitei acute este mare, în timp ce infecția cronică se dezvoltă în doar 1-2% din cazuri.
- Alte afecțiuni în care incidența infecției cronice cu hepatita **B** este mare, sunt prezentate în cutie.

Condiții asociate cu starea cronică de hepatită B

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sindromul Down • Lepra lepromatoasă • Leucemii • Limfomul Hodgkin | <ul style="list-style-type: none"> • Poliarterita nodoasă • Pacienți în hemodializă cronică • Toxicomani care consumă ace • Infecția HIV |
|--|--|

- Infecția cronică cu VHB are trei faze majore: faze imunotolerante, imun-active și purtător inactiv.
- Faza imuno-tolerantă:
 - Caracterizat prin replicare virală activă în ficat, dar puține sau deloc dovezi de activitate a bolii.
 - Sistemul imunitar nu recunoaște virusul
 - Asociat cu niveluri ridicate de **ADN VHB** în sânge, fără inflamație hepatică.
 - Durează 10-30 de ani la VHB dobândit perinatal, dar este mai scurt la cei infectați ca copii sau adulți.
- Faza imun-activă (hepatita cronică):
 - Majoritatea pacienților vor progresa în cele din urmă de la faza de toleranță imună la faza de imunitate activă.
 - Dovezi de inflamație a ficatului și niveluri crescute de enzime hepatice.
 - Niveluri crescute de ADN HBV (deși nivelurile sunt mai mici decât în faza imunotolerantă).
 - Niveluri detectabile de HBeAg.
 - Cel mai adesea, răspunsul imun are ca rezultat scăderea nivelurilor ADN-ului VHB și poate apărea seroconversia AgHBe. Odată ce are loc seroconversia VHB, există trei rezultate posibile:
 - Faza de purtător HBsAg inactiv.
 - Hepatita cronică B AgHBe negativă apare la aproximativ 20% dintre persoane după seroconversia AgHBe. Ele sunt HBeAg negative/anti-HBe pozitive, cu niveluri fluctuante de ALT și niveluri crescute de ADN VHB.
 - Revenirea la seropozitivitatea AgHBe (de la 10 la 40% dintre persoane, poate dezvolta una sau mai multe reversiuni la seropozitivitatea AgHBe, care poate fi asociată cu o apariție a hepatitei care este de obicei subclinic).

Criterii pentru hepatita cronică

- HBsAg pozitiv >6 luni
- ADN seric HBV >20.000 IU/mL
- Creștere persistentă sau intermitentă a nivelurilor ALT/AST
- Biopsie hepatică care arată hepatită cronică cu necroinflamatie moderată sau severă

• Faza de purtător HBsAg inactiv:

- Majoritatea persoanelor care au infecție cronică cu VHB vor intra în cele din urmă în faza de purtător inactiv pe măsură ce elimină Ag HBe și dezvoltă anti-HBe.
- Însoțită de niveluri nedetectabile sau scăzute ale ADN-ului VHB, normalizarea ALT și reducerea inflamației hepatice.
- ADN-ul VHB este încă prezent în sânge în timpul fazei de purtător inactiv, dar la niveluri mai scăzute decât în timpul fazei imuno-active.
- Biopsia hepatică nu arată nicio activitate (grad).
- Pacienții au un risc scăzut de carcinom hepatocelular.
- Anomaliile hepatice, în general, nu progresează la boli mai severe.
- Boala poate fi reactivată prin imunosupresie severă.

Criteria pentru statul de transportator inactiv

- HBsAg pozitiv >6 luni
 - HBeAg negativ, anti-HBe pozitiv
 - ADN seric al HBV <2000 IU/mL
 - Niveluri persistente normale de ALT/AST
 - Biopsia hepatică confirmă absența hepatitei semnificative
-

- Persoanele care sunt infectate ca adulți sau adolescenți devin, în general, purtători inactivi după ce elimină AgHBe. În schimb, persoanele care sunt infectate la naștere sau în copilăria timpurie au o fază prelungită de toleranță imunitară și boala continuă să progreseze chiar și după ce AgHBe dispăre la unii dintre acești pacienți. Prin urmare, este indicată monitorizarea pe tot parcursul vieții.
- Infecția cu VHB de genotip C (prevalentă în India) prezintă un risc crescut de ciroză și carcinom hepatocelular.

Caracteristici clinice

- Pacientul poate fi asimptomatic sau are boală hepatică severă în stadiu terminal.
- Oboseala este un simptom comun.
- Icter persistent sau intermitent.
- Poate să apară adâncirea intermitentă a icterului cu reapariția stării de rău și a anorexiei (episoade asemănătoare hepatitei acute) și pot duce la leziuni hepatice progresive.
- Hepatomegalie ușoară.
- Complicațiile cirozei apar în stadiul terminal al bolii hepatice.
- Manifestările extrahepatice includ artralgii, artrita, vasculita, glomerulonefrita și poliartrita nodoasă.
- Cazurile de lungă durată dezvoltă carcinom hepatocelular.

Investigații

- Nivelurile de aminotransferaze tind să fie ușor crescute, dar pot ajunge până la 1000 de unități. ALT (SGPT) tinde să fie mai ridicată în comparație cu AST (SGOT). Odată ce se dezvoltă ciroza, AST depășește ALT.
- Nivelul bilirubinei poate fi normal sau crescut până la 10 mg/dL.
- Timpul prelungit de protrombină și hipoalbuminemia apar în cazurile severe.
- Hiperglobulinemie.
- Markerii virali:
 - AgHBs pozitiv
 - IgG pozitiv anti-HBc, IgM negativ anti-HBc
 - Antigen HBe pozitiv sau, rar, anti-HBe pozitiv
 - ADN VHB pozitiv.

Tratament

- Criterii pentru tratarea VHB cronică (atât la pacienții AgHBe negativ, cât și la pacienții pozitivi):
 - Nivelul ALT mai mare de două ori normal.
 - ADN VHB > 2000 UI/mL (>10.000 copii/mL).
 - Dovezi histologice de activitate moderată până la severă și/sau fibroză.
 - Test pozitiv pentru AgHBe.
- În prezența cirozei (compensate sau decompensate), sunt recomandate medicamentele orale.

interferonul u-2b

- Răspunsul la interferonul a-2b (definit ca pierdere de AgHBe și ADN VHB) apare la 30-40% dintre pacienți. Din păcate, această terapie este asociată cu mai multe reacții adverse, inclusiv simptome asemănătoare gripei, leucopenie, trombocitopenie, depresie, erupții cutanate și altele.
- Doza este de 5 milioane de unități zilnic subcutanat sau de 10 milioane de unități de trei ori pe săptămână timp de 4-6 luni.
- Pegylated interferon-a poate fi utilizat o dată pe săptămână.

lamivudină

- Rezultatele sunt similare cu cele obținute prin terapia cu interferon, dar acest medicament este mai bine tolerat și se administrează pe cale orală.
- Doza este de 100 mg o dată pe zi până când AgHBe devine negativ.
- Cu toate acestea, dezvoltarea rezistenței este mare și, prin urmare, tenofovir și entecavir sunt recomandate ca agenți orali de primă linie.

Entecavir

- Un analog de ciclopentil guanozină care este un inhibitor puternic al **ADN polimerazei VHB**.

tenofovir

- Este un analog nucleozidic al citozinei cu activitate antivirală atât împotriva VHB, cât și împotriva HIV.

Adefovir Dipivoxil

- Un inhibitor nucleotidic de revers transcriptază și poate fi util la pacienții care dezvoltă rezistență la lamivudină.

Telvivudină

- O L-nucleozidă care este înrudită structural cu lamivudină. Poate provoca creșterea CPK.

Hepatita cronică C

- Cronicitatea este semnul distinctiv al infecției cu VHC. Aproximativ, 15-30% dintre pacienții cu infecție acută cu hepatită C se recuperează spontan, în timp ce restul de 70---85% pacienți dezvoltă infecție cronică.
- Ciroza se poate dezvolta în aproximativ 20% din cazuri după 20 de ani de expunere în timp ce carcinomul hepatocelular se dezvoltă și *la* mai mulți pacienți (risc 1-4% pe an la pacienții cu ciroza).
- O serie de factori pot accelera evoluția către o boală hepatică avansată, în special consumul de alcool, coinfecția cu HIV sau VHB și vârsta mai înaintată la momentul infecției.

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice sunt similare cu cele cu hepatita cronică B. Oboseala este cel mai frecvent simptom. Icterul este rar.
- Cazurile cronice au caracteristici extrahepatice proeminente, care sunt mai ales sub formă de stări autoimune și limfoproliferative. Acestea includ crioglobulinemia mixtă esențială, glomerulonefrita membranoproliferativă, uveita, neuropatia periferică, limfomul non-Hodgkin, lichenul plan, sindromul sicca și porfirie cutanată tardă.

Investigatii

- Caracteristicile de laborator sunt similare cu cele ale pacientului cu hepatită B, dar nivelurile de aminotransferaze tind să fluctueze mai mult. »
- Anti-VHC este pozitiv în >95% cazuri.
- ARN-VHC este detectabil la toți pacienții, mai ales continuu, dar ocazional și intermitent.
- Crioglobulinele sunt prezente în aproape 50% din cazuri.

Tratament

- Deoarece infecția acută cu hepatită A sau B la cei cu infecție cronică cu VHC subiacentă poate duce la o morbiditate ridicată, vaccinarea împotriva hepatitei A și B ar trebui efectuată la cei care sunt seronegativi pentru aceste virusuri.
- Indicațiile pentru tratamentul antiviral sunt:
 - ARN HCV detectabil cu sau fără ALT crescută.
 - Constatări de ciroză, fibroză sau inflamație moderată la biopsie (biopsia nu este obligatorie).
- Pacienții netratați anterior trebuie să primească o combinație de interferon a-2a pegilat (sau interferon a-2b pegilat) și ribavirină. Interferonul pegilat se administrează o dată pe săptămână. Răspunsul virusologic susținut apare la aproximativ 54% dintre pacienți.

Pentru HCV-1, terapia triplă cu interferon pegilat, ribavirină și telaprevir sau boceprevir (ambele sunt inhibitori ai proteazei NS3 HCV) a crescut semnificativ ratele de vindecare la 70-75%. Terapia triplă este eficientă și pentru pacienții care au eșuat anterior terapia duală.

- Pacienții care au contraindicații la ribavirină (sarcină, insuficiență renală terminală, hemoglobinopatii, boli cardiace severe și hipertensiune arterială necontrolată) trebuie tratați numai cu interferon a-2a, de preferință preparate cu acțiune prelungită de interferoni, interferoni pegilați. Aceste preparate cu acțiune prelungită s-au dovedit a fi mai eficiente în comparație cu interferonii nemodificați.
- Transplantul hepatic este singura opțiune de tratament disponibilă pentru pacienții cu ciroză decompensată.

Hepatita cronică D (plus hepatita B)

- Hepatita cronică D poate urma coinfectiei acute cu hepatita B, dar dezvoltarea cronicității nu este mai mare decât cea observată cu infecția cu hepatita B.
- Când hepatita D infectează o persoană cu hepatită cronică B, există o agravare a bolii hepatice. Incidența cirozei este de trei ori mai mare în cazul infecției cu hepatită D decât în cazul monoinfecției cu VHB.
- Anticorpii LKM3 sunt prezenți în infecția cronică cu hepatita D.
- Managementul este de sprijin. Doar interferonul-a pegilat și-a dovedit activitate antivirală împotriva HDV, deoarece duce la eliminarea HDV la aproximativ 25% dintre pacienți.

Î. Discutați pe scurt despre boala alcoolică a ficatului.

- Ingestia cronică și excesivă de alcool poate provoca boli hepatice:
 - Ficat gras
 - Hepatită alcoolică
 - Ciroza alcoolică (consultați mai târziu).
- Pragul pentru dezvoltarea bolii hepatice alcoolice:
 - Aport de >60-80 g/zi timp de 10 ani la bărbați
 - Aport >20-40 g/zi timp de 10 ani la femei.

Ficat gras alcoolic (steatoză alcoolică)

- Asimptomatică.
- hepatomegalie.
- Ocazional, disconfort în cadranul superior drept cu hepatomegalie sensibilă, greață și icter.
- Progresie spre ciroză mai puțin frecventă.
- Creșteri modeste ale AST, ALT și GGTP.
- Ocazional, bilirubină crescută.
- Trigliceride crescute, colesterol.
- Ecografia arată ficatul gras.
- Biopsia, dacă este efectuată, arată acumularea de grăsime în hepatocitele perivenulare și mai târziu în întregul lobul hepatic.
- Încetarea consumului de alcool are ca rezultat normalizarea modificărilor patologice.

Hepatită alcoolică (steatohepatită alcoolică)

- Mulți sunt asimptomatici.
- Febră, debut rapid al icterului, disconfort abdominal și pierderea mușchilor proximali.
- hepatomegalie.
- Caracteristici ale bolii hepatice cronice, cum ar fi angioma de păianjen, eritemul palmar, buzele crăpate și ginecomastia.
- În cazuri severe, pot apărea hipertensiune portală, ascită și sângerare variceală. fara ciroza.
- Pot fi prezente manifestări nonhepatice ale toxicității alcoolice, inclusiv polineuropatie, cardiomiopatie și antecedente de pancreatită cronică .
- AST și ALT au crescut de două până la șapte ori, dar de obicei <400 UI.
- Raport AST:ALT >2
- Bilirubină crescută.
- Creștere ușoară a fosfatazei alcaline.
- Albumină redusă.
- Timp de protrombină prelungit.
- Leucocitoză, proteină C reactivă crescută.

- Biopsia arată degenerarea hepatocitelor cu balonare cu infiltrare de leucocite. Corpurile Mallory sunt adesea prezente.
- Potențial reversibil, dar mulți progresează spre ciroză.

Prognoză

- Mortalitate ridicată în hepatita severă.
- Factorii de prognostic slab includ: timpul de protrombină >5 secunde de control; anemie; albumină <2,5 g/dL; bilirubina >8 mg/dL; insuficiență renală; prezența ascitei.
- Funcția discriminantă Maddrey >32 are un prognostic prost.
 - 4,6 X (timp de protrombină al pacientului - timpul de protrombină de control) + bilirubină serică.

Tratament.

- Abstinente totală de la alcool.
- Suport nutrițional (>3000 kcal/zi; multivitamine).
- Prednisonul poate fi încercat în cazuri severe (funcție discriminantă >32).
- Pentoxifilină în cazuri severe (funcție discriminantă >32).

Q. Discutați etiologia, patologia, patogeneza, clasificarea, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și tratamentul cirozei.

Î. Descrieți ciroza lui Laennec și ciroza alcoolică.

Q. Enumerați cauzele ginecomastiei.

Î. Explicați pe scurt scorul Child-Pugh sau Child-Turcotte-Pugh.

Cauze

Etiologia cirozei

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ciroza alcoolică • Ciroză post-necrotică sau ciroză post-virală <ul style="list-style-type: none"> • Hepatita B • Hepatita C • Hepatita Delta (hepatita D) + hepatita B • Hepatită cronică autoimună • Ciroza indusă de medicamente <ul style="list-style-type: none"> • Metotrexat • Metildopa, izoniazidă • Sulfonamide • Ciroza biliară <ul style="list-style-type: none"> • Primar • Secundar | <ul style="list-style-type: none"> • boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD) Or Steatohepatită non-alcoolică (NASH) • Ciroza cardiaca • Hemocromatoza • boala lui Wilson • deficit de al-antitripsină • Boli de depozitare a glicogenului • Galactozemie • Chirurgie de bypass intestinal • Obstrucția tractului de ieșire hepatică • Boala veno-ocluzivă • Ciroză criptogenă (idiopatică). |
|--|--|

Patologie și patogeneză

- Modificările cirotice afectează întregul ficat, dar nu neapărat fiecare lobul.
- Necroza pe scară largă a celulelor hepatice.
- Fibroza extinsă care distorsionează arhitectura hepatică.
- Hiperplazia regenerativă, nodulară a celulelor hepatice rămase supraviețuitoare duce la regenerarea nodulilor.
- Distrugerea și deformarea vascularizației hepatice prin fibroză duc la obstrucția fluxului sanguin, ceea ce duce în cele din urmă la hipertensiune portală și la sechelele acesteia (varice gastro-esofagiene și splenomegalie).
- Ascita și encefalopatia hepatică rezultă atât din insuficiența hepatocelulară, cât și din hipertensiunea portală.
- Afectarea hepatocelulară duce la icter, edem, coagulopatie și o varietate de anomalii metabolice.
- **ciroza alcoolică:**
 - Limitele de siguranță ale alcoolului sunt 200 g și 140 g de alcool pe săptămână la bărbați și, respectiv, la femei.
 - 10 g de alcool înseamnă 30 ml de whisky, 100 ml de vin și 250 ml de bere.
 - Apariția cirozei de șase ori atunci când consumul de alcool este dublu față de limita de siguranță.

- Ingestia a 180 g alcool/zi timp de 25 de ani crește riscul de a dezvolta ciroza de 25 de ori.
- Infecția cu hepatita C este un factor important pentru progresia către ciroză.

Clasificare

- **Ciroza micronodulara (ciroza Laennec)**
 - Implicarea fiecărui lobul al ficatului întreg.
 - Septuri de țesut conjunctiv uniform, regulat.
 - Noduli regeneratori cu diametrul mai mic de 3 mm.
 - Cauza cea mai frecventă este ciroza alcoolică.
- **Ciroza macronodulară**
 - Suprafața ficatului este grav distorsionată.
 - Septurile de țesut conjunctiv variază în grosime.
 - Nodulii regenerabili prezintă diferențe marcate de mărime.
 - Noduli grosieri, neregulați, care cresc până la câțiva centimetri.
 - Cea mai frecventă cauză este hepatita virală cronică.
- **Ciroza mixta**
 - Prezintă caracteristici atât ale cirozei micronodulare, cât și ale cirozei macronodulare.

Notă: Această clasificare este rar utilizată în prezent, deoarece este nespecifică pentru etiologie, aspectul morfologic al ficatului se poate modifica pe măsură ce boala hepatică progresează, iar markerii serologici disponibili astăzi sunt mai specifici decât aspectul morfologic al ficatului pentru determinarea etiologiei.

Caracteristici clinice

Simptome

- Febră de grad scăzut.
- Slăbiciune, oboseală și pierdere în greutate.
- Anorexie, greață, vărsături și disconfort abdominal superior.
- Distensie abdominală datorată ascitei și gazelor.
- Pierderea libidoului.
- Nereguli menstruale, cum ar fi amenoreea și menstruația neregulată.
- Tendințe hemoragice cum ar fi vânătăi ușoare, purpură, epistaxis, menoragie și sângerări gastro-intestinale.
- Tendințele hemoragice se datorează subproducției de factori de coagulare de către ficat și trombocitopeniei rezultate din hipersplenism.
- Simptome ale insuficienței hepatice (consultați în altă parte).
- Simptomele hipertensiunii portale și sechelele acesteia (consultați în altă parte).

Semne

Semne de insuficiență hepatocelulară

• Icter	• Eritem palmar	• Tremurături clapete
• Mărirea parotidiană	• Contractura lui Dupuytren	• Ginecomastie
• Diminuarea părului corporal	• Clubbing	• Atrofie testiculară
• Naevi de păianjen	• Unghii albe	• Ascita

Caracteristici dominante la cirozi masculini

- Părul corporal diminuat
- Ginecomastie
- Atrofie testiculară

Caracteristici dominante în ciroza alcoolică

- Mărirea parotidiană
- Ginecomastie
- Păianjen naevi
- Contracturi Dupuytren (legate de alcoolism)
- Ficat mărit, normal sau mic

Caracteristici dominante la femeile cirotice

- Nereguli menstruale
- Semne de virilizare
- Atrofia sanilor

- Icter
 - În stadiile inițiale icterul este fluctuant, dar ulterior pacientul devine icter cronic.
 - Mecanismele de icter în ciroză sunt următoarele:
 - Eșecul metabolismului bilirubinei (mecanism predominant)
 - Colestază intrahepatică
 - Hemoliza
- Părul corporal diminuat
 - Văzut în principal la bărbați, care pierd încet distribuția părului masculin.
 - Alopecia afectează în principal fața, axila și pieptul.
 - Cauza alopeciei este hiperestrogenismul.
 - Hiperestrogenismul se datorează formării periferice crescute de estrogen rezultată din scăderea epurării hepatice a precursorului, androstenediona.
 - Hiperestrogenismul este responsabil de alopecie, ginecomastie și atrofie testiculară.
- Păianjen naevi
 - Sin: Telangiectazie de păianjen; păianjeni vasculari; angioame de păianjen; păianjeni arteriali.
 - Se crede că se datorează modificărilor arteriolare induse de hiperestrogenism.
 - Văzut în teritoriul drenat de vena cavă superioară (cap și gât, membre superioare, față și spate a pieptului superior).
 - Dimensiunea variază de la 1-2 mm la 1-2 cm în diametru.
 - Văzută ca o arteriolă centrală din care radiază periferic numeroase vase mici, asemănătoare cu picioarele de păianjen. Comprimarea arteriolei centrale cu un cap de ac face ca întregul păianjen să dispară. Eliberarea compresiei arată umplerea de la centru la periferie.

Condiții asociate păianjenilor

- | | |
|---|--------------------------|
| • 2% dintre indivizii sănătoși (:s3 la număr) | • Hepatită alcoolică |
| • Al treilea trimestru de sarcină | • Poliartrita reumatoidă |
| • Hepatită virală | • Tireotxicoză |

- Eritem palmar (palmă hepatică)
 - Eritemul palmar se datorează creșterii fluxului sanguin periferic. În ciroză, modificările circulatorii apar sub formă de creștere a fluxului sanguin periferic și scăderea fluxului sanguin visceral, în special la nivelul rinichilor.
 - Văzut ca eritem al palmei, în special eminente tenare și hipotenare.
 - Poate fi văzut pe talpă. Se observă și în stările circulatorii hiperdinamice și la unii oameni normali.
- contractura lui Dupuytren
 - Din cauza fibrozei aponevrozei palmare.
 - Văzută ca o contractură de flexie a degetelor, în special a degetelor inelare și mici, cu pierderea funcției.
 - Probabil cauzată de ischemia microvaselor locale și de factorii de creștere derivați de trombocite și fibroblaste care favorizează fibroza.
 - Alte cauze includ diabetul zaharat și munca manuală. Se observă, de asemenea, o formă moștenită cu dominanță autozomală.
- Clubbing și cianoză centrală
 - Datorită dezvoltării șunturilor arteriovenoase pulmonare care duc la hipoxemie.
- Modificări ale unghiilor
 - Unghiile albe (a lui Terry).
 - Din cauza hipoalbuminemiei.
 - Unghiile devin albe și fragile.
 - Unghiile lui Muehrcke
 - Perechi de linii albe transversale care dispar la aplicarea presiunii.
 - Liniile nu se mișcă cu creșterea unghiei .

- Tremurături zguduitoare
 - Văzut în precoma hepatică (pentru detalii suplimentare, consultați encefalopatia hepatică).
- Foetor hepaticus
 - Un miros dulce și înțepător în respirație.
 - Cauzat de concentrații crescute de sulfură de dimetil datorită șunturii portal-sistemice severe subiacente.
- Ginecomastie
 - Văzut la bărbați (la femele, există atrofie a sânilor).
 - Din cauza hiperestrogenismului.
 - Proliferarea țesutului glandular al sânului masculin palpabil sub formă de nodul (pseudoginecomastie – acumulare de țesut adipos subareolar fără nodul palpabil).

Cauzele ginecomastiei

- | | |
|----------------------------|---|
| • Fiziologic (îmbătrânire) | • Ketoconazol |
| • Ciroza hepatică | • Estrogeni |
| • Spironolactonă | • Sindromul Klinefelter |
| • Cimetidină | • Tumori ale testiculelor și plămânilor |
| • Digoxină | • Hipogonadism |

- Atrofie testiculară
 - Este o consecință a stării hiperestrogenice.
- Ascita
 - Rezultate atât din insuficiența hepatocelulară, cât și din hipertensiunea portală (consultați ascită).
- Mărirea glandei parotide și lacrimale
 - Mecanismul nu este clar.
 - Se observă mai frecvent în ciroza alcoolică.
- Pigmentarea pielii
 - Hiperpigmentarea generalizată a pielii apare din cauza depunerii crescute de melanină.
- Anemie
 - În ciroză, anemia poate apărea din diferite motive:
 - Pierderea acută și cronică de sânge din varice
 - Deficitul nutrițional de vitamina B₁₂ și acid folic
 - Hipersplenism
 - Suprimarea directă a măduvei osoase prin alcool
 - Hemoliza datorată efectului hipercolesterolemiei asupra membranei RBC
- hepatomegalie
 - În stadiile incipiente ale cirozei din orice cauză, ficatul este mărit, ferm până la dur, neregulat și nesensibil. Mai frecvent la alcoolici.
 - În stadiile târzii, ficatul se micșorează în dimensiune și devine nepalpabil. Acest lucru se datorează distrugerii progresive a hepatocitelor și fibrozei.
 - Alte cauze de mărire a ficatului cu ciroză includ ciroza biliară primară, colangita sclerozantă primară, mocomatoza hepatică și boala Wilson.
- Hipertensiune portală, encefalopatie hepatică și insuficiență renală
 - Acestea sunt complicații majore ale cirozei.
 - Simptomele și semnele hipertensiunii portale și sechelele acesteia (se referă hipertensiunea portală), encefalopatia hepatică (se referă encefalopatia hepatică) și insuficiența renală (se referă sindromul hepatorenal) coexistă adesea cu ciroza.
- Alte consecințe extrahepatice
 - Revărsat pleural (hidrotorax hepatic)
 - Definit ca revărsat pleural semnificativ, de obicei mai mare de 500 ml, la un pacient cirotic, fără o boală pulmonară sau cardiacă subiacentă.
 - Cel mai adesea se dezvoltă pe partea dreaptă.
 - Ascita este, de asemenea, prezentă într-un număr mare de cazuri.
 - Mecanismele propuse includ:
 - Hipoalbuminemie - scăderea presiunii coloid osmotice
 - Scurgeri de lichid ascitic prin defecte diafragmatice
 - Migrarea transdiafragmatică a lichidului prin canale limfatice

Lichidul pleural este transudativ.

Tratamentul presupune controlul ascitei (a se vedea mai târziu), șunt portosistemic intrahepatic transjugular, toracoscopia video-asistată cu pleurodeză, toracoscopia video-asistată cu repararea defectelor diafragmei și transplant hepatic.

- Sindromul hepatopulmonar

Are ca rezultat hipoxemie prin vasodilatație microvasculară pulmonară și șunt arteriovenos intrapulmonar, rezultând nepotrivire ventilație-perfuzie. Apare probabil din cauza unui defect în sinteza și metabolismul substanțelor vasoactive pulmonare de către ficatul afectat. Această manevră predomină în câmpurile pulmonare medii și inferioare. În consecință, atunci când un pacient trece dintr-o poziție în decubit dorsal într-o poziție în picioare, fluxul de sânge către aceste câmpuri crește și exacerbează șuntul și hipoxemia care rezultă (adică ortodeoxia). Poate apărea chiar și cu o boală hepatică ușoară.

Pacienții simptomatici se plâng frecvent de debut insidios de dispnee progresivă sau de ortodeoxie-platipnee (platypnea indică o dispnee accentuată prin asumarea unei poziții verticale și ameliorată prin asumarea unei poziții culcate).

Poate fi prezent și cu cianoză și clubbing.

Radiografia toracică poate arăta un model interstițial bibazilar care reflectă dilatațiile vasculare predominant bazale.

Diagnostic prin ecocardiografie cu contrast (microbule), scanare pulmonară de perfuzie și angiografie pulmonară.

Tratament prin inhalare de oxigen, embolizare coil (în șunturi localizate) și în cazuri severe, transplant pulmonar.

- Hipertensiunea portopulmonară caracterizată printr-o presiune medie în artera pulmonară crescută, rezistență vasculară pulmonară crescută și presiune normală în pană într-un cadru de hipertensiune portală subiacentă. Dispneea la efort este cel mai frecvent simptom, iar alte simptome includ ortopnee, oboseală, sincopă, dureri în piept și hemoptizie. Poate duce la insuficiență cardiacă dreaptă.

- Cardiomiopatie cirotică

Constelație de caracteristici care indică structura și funcția anormală a inimii la pacienții cu ciroză.

Includeți disfuncția sistolică și diastolică, modificările electrofiziologice și modificările structurale macroscopice și microscopice.

- Principalele caracteristici clinice includ debitul cardiac crescut la valoarea inițială, contracția sistolică atenuată sau relaxarea diastolică ca răspuns la stresul fiziologic, farmacologic și chirurgical și intervalul QT prelungit.

- Osteodistrofie hepatică

Osteoporoza și osteomalacia

Severitatea bolii hepatice

- Clasificarea de scor Child-Pugh (CP), concepută inițial pentru a stratifica riscul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale de șunt, este utilă pentru a evalua severitatea bolii hepatice la pacienții cu ciroză stabilă.

Scorul Child-Pugh sau Scorul Child-Turcotte-Pugh

Puncte de parametri

	1	2	3
• Encefalopatie (grad)	Nici unul	1-2	3-4
• Ascita	Nici unul	Ușoare sau controlate cu diuretice	Moderat în ciuda diureticelor
• Prolungirea timpului de protrombină (secunde)	<4	4-6	>6
• Albumina serică (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
• Bilirubina serică (mg/dL)	<2	2-3	>3

CP clasa A: Punctele 5-6; CP clasa B: 7-9; CP clasa C: >9 (interval 5-15)

Etapa finală

- Stadiul final al cirozei se caracterizează prin:
 - Icter cronic.
 - Ascită progresivă, refractară. Agravarea semnelor de hipertensiune portală.
 - Disfuncție renală progresivă.
 - Cei mai mulți dintre ei mor în encefalopatie hepatică.

Complications

Portal hypertension and its sequelae	Sindromul hepatorenal
Ascites	Tromboză venă portă Carcinom hepatocelular Manifestări hemoragice Sindrom
Spontaneous bacterial peritonitis	hepatopulmonar
Hepatic encephalopathy	

Caracteristici ale prognosticului prost pe termen scurt în ciroză

Icter progresiv (bilirubina serică mai mare de 20 mg/dL)
 Creșterea creatininei serice
 Prolungirea timpului de protrombină de peste 1,5 ori cea de control Hiponatremie mai mică de 120 mmol/L
 Hipoalbuminemie mai mică de 2,5 g/dL
 Ascita care răspunde slab la terapie
 Encefalopatie nu este asociată cu o circulație colaterală extinsă

Investigatii

- Poza completă a sângelui
 - Anemie.
 - Leucopenie și trombocitopenie datorate hipersplenismului și suprimării măduvei osoase de către alcool.
 - Acantocitoză - proiecții în formă de pinten pe RBC.
- Testele funcției hepatice
 - Hiperbilirubinemie de tip conjugat și neconjugat.
 - Proteinele serice prezintă inversarea raportului A:G.
 - Albumina serică este scăzută.
 - Globulina serica este crescută. Hipoalbuminemia este cauzată de afectarea sintezei proteinelor hepatice.
 - Hiperglobulinemia se datorează stimulării nespecifice a sistemului reticuloendotelial.
 - Transaminazele
 - AST (SGOT) este ridicat.
 - ALT (SGPT) este crescut, dar mai puțin de 300 de unități.
 - Raportul AST:ALT este mai mare de 2 în ciroza alcoolică (spre deosebire de hepatita virală, unde raportul este mai mic de 2).
 - Fosfataza alcalină poate fi ușor crescută.
- Timpul de protrombină
 - Prolungit datorită sintezei reduse a proteinelor de coagulare, în special a factorilor dependenți de vitamina K.
- Markerii hepatitei B și C.
- Estimarea amoniacului din sânge în ciroză este o investigație de încredere, mai ales în situația în care este suspectată encefalopatia hepatică. Motivele pentru creșterea amoniacului din sânge sunt:
 - Clearance-ul hepatic diminuat
 - Trecerea sângelui venos portal din jurul ficatului către circulația sistemică.
- Alcaloza respiratorie
 - Datorită hiperventilației centrale
- Anomalii metabolice
 - Intoleranță la glucoză
 - Hiponatremie
 - Hipokaliemie
 - Hipomagneziemie
 - Hipofosfatemia.
- Examenul ecografic
 - Dimensiunea ficatului cu ecotextură mică și grosieră
 - Macronodule
 - Lobul caudat hipertrofiat

- Mărirea splinei
- Colaterale portosistemice
- Ascita
- Imagistica cu ultrasunete la fiecare 6 luni pentru supravegherea carcinomului hepatocelular.
- Fibroscan pentru a determina cantitatea de fibroză.
- Biopsia hepatică confirmă diagnosticul de ciroză.
- Investigații relevante legate de etiologiile specifice ale cirozei la pacienți individuali (a-fetoproteina serică, nivelul de saturație a transferinei serice, feritina serică, ceruloplasmină, al-antitripsină, anticorpi antinucleari și anticorpi anti-musculaturii).
- Examenul lichidului ascitic, înghițirea cu bariu pentru demonstrarea varicelor, scope gastrointestinală superioară pentru delimitarea varicelor.

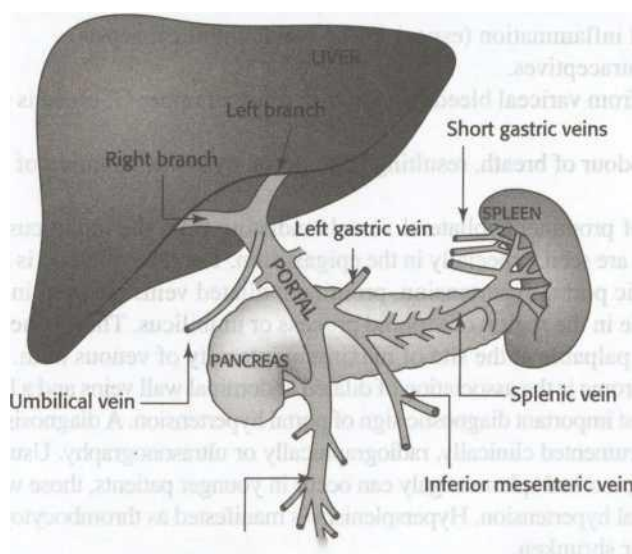
Tratament

- Tratamentul cauzelor subiacente
 - Îndepărtarea agenților cauzali precum drogurile, alcoolul etc.
 - Terapia antivirală orală cu entecavir sau tenofovir la pacienții care au AgHBs pozitiv, indiferent de încărcătura virală.
 - Terapie antivirală orală cu boceprevir sau telaprevir pentru hepatita C.
 - Sunt unul -supresiv pentru hepatita autoimună.
 - Secția venoasă pentru hemocromatoză.
 - Chelatori de cupru sau zinc pentru boala Wilson
- Dieta bogată în proteine – minim 1 g/kg/zi.
- 2000--3000 kcal/zi.
- Diete îmbogățite în aminoacizi cu lanț ramificat, la pacienții predispuși la encefalopatie hepatică.
- Suplimente de multivitamine zilnic.
- Vaccinarea împotriva virusurilor hepatitei A și B, a virusului gripal și a pneumococului cât mai devreme posibil, deoarece răspunsul antigenic devine mai slab pe măsură ce ciroza progresează.
- Penicilamina inhibă formarea de legături încrucișate în collagen. Colchicina inhibă asamblarea collagenului. Cu toate acestea, niciunul dintre ei nu a arătat vreun beneficiu.
- Tratamentul specific al complicațiilor - de exemplu sângerare variceală, encefalopatie hepatică și ascita.

Î. Scrieți o scurtă notă despre anatomia sistemului venos portal. Cum definiți și clasificați hipertensiunea portală?

Q. Discutați etiologia, patogeneza, caracteristicile clinice, investigațiile și complicațiile hipertensiunii portale.

Anatomia sistemului venos portal



Vena mezenterica superioara y

Anatomia sistemului venos portal

Definiție

- Hipertensiunea portală este o afecțiune caracterizată prin creșterea prelungită a presiunii venoase porte (mai mult de 30 cm ser fiziologic).
- Presiunea venoasă portală normală este de 10-15 cm ser fiziologic sau 7-10 mmHg.
- O definiție mai bună este gradientul de presiune venoasă hepatică (HVPG - diferența de presiune între vena portă și vena hepatică) mai mare de 5 mmHg. HVPG > 10 mmHg definește hipertensiune portală semnificativă.

Clasificarea hipertensiunii portale

• Pre-hepatic	Tromboză venă portă, tromboză venă splenică
• intrahepatic	
• Post-hepatic	Fibroza portală noncrotică, schistosomiază, ciroză biliară primară, sarcoidoză, tuberculoză, boala Wilson, hemocromatoză
• Sinusoidal	Ciroza hepatică, hepatita acută virală și alcoolică, ficatul gras acut de sarcină
• Post-sinusoidal	Boala veno-ocluzivă care afectează venulele hepatice centrale
• Extrahepatic	Tromboză hepatică (boala Budd-Chiari), ocluzie a venei cave inferioare, insuficiență ventriculară dreaptă cronică, pericardită constrictivă cronică

- În hipertensiunea portală prehepatică, obstrucția este în vena portă principală.
- În hipertensiunea portală intrahepatică presinusoidală, obstrucția este de obicei în căile porte.

Patogeneza

- Presiunea venoasă portală este determinată de:
 - Fluxul sanguin portal
 - Rezistența vasculară portală
- Rezistența vasculară portală crescută este aproape întotdeauna principalul factor care produce hipertensiunea portală, indiferent de cauza acesteia. Creșterea rezistenței vasculare portale duce la:
 - Reducerea fluxului de sânge portal către ficat.
 - Dezvoltarea vaselor colaterale permițând sângelui portal să ocolească ficatul și să intre în circulația sistemică.
- Formarea vaselor colaterale are loc în special în esofag, stomac, rect, peretele abdominal anterior și în vascularizația renală, lombară, ovariană și testiculară (spermatică).
- Odată cu dezvoltarea vaselor colaterale, inițial cea mai mare parte a sângelui portal și mai târziu aproape tot sângele portal este derivată direct în circulația sistemică, ocolind ficatul.

Caracteristici clinice

- Istoricul și simptomele legate de etiologia hipertensiunii portale:
 - Alcoolism
 - Antecedente de hepatită
 - Antecedente de inflamație abdominală (în special sepsis ombilical neonatal)
 - Utilizarea prelungită a contraceptivelor orale.
- Hematemeza și melaena din sângerare variceală. O altă cauză a sângerării gastrointestinale superioare este gastropatia hipertensivă portală.
- Stigmatele insuficienței celulelor hepatice.
- Foetor hepatic este un miros de mușchi al respirației, rezultat din șuntarea portal-sistemică a sângelui care permite mercaptanilor să treacă direct în plămâni.
- Caput medusae — un număr de vase colaterale proeminente care iradiază din ombilic. Caput medusae tipic este rar. De obicei se văd doar una sau două vene, în special în epigastru. Fluxul de sânge este întotdeauna departe de ombilic.
- În hipertensiunea portală postsinusoidală, extrahepatică, se observă vene proeminente dilatate în flancul stâng.
- Un zumzet venos poate fi audibil în regiunea procesului xifoid sau a ombilicului. Acest lucru se datorează fluxului în vasele colaterale. Foarte rar, un fior poate fi palpabil la locul de intensitate maximă a zumzetului venos.
- Sindromul Cruveilhier-Baumgarten este asocierea venelor dilatate ale peretelui abdominal și a unui zumzet venos puternic la nivelul ombilicului.
- Splenomegalia este cel mai important semn de diagnostic al hipertensiunii portale. Un diagnostic de hipertensiune portală este puțin probabil dacă splenomegalia nu poate fi documentată clinic, radiografic sau ecografic. De obicei, dimensiunea splenei

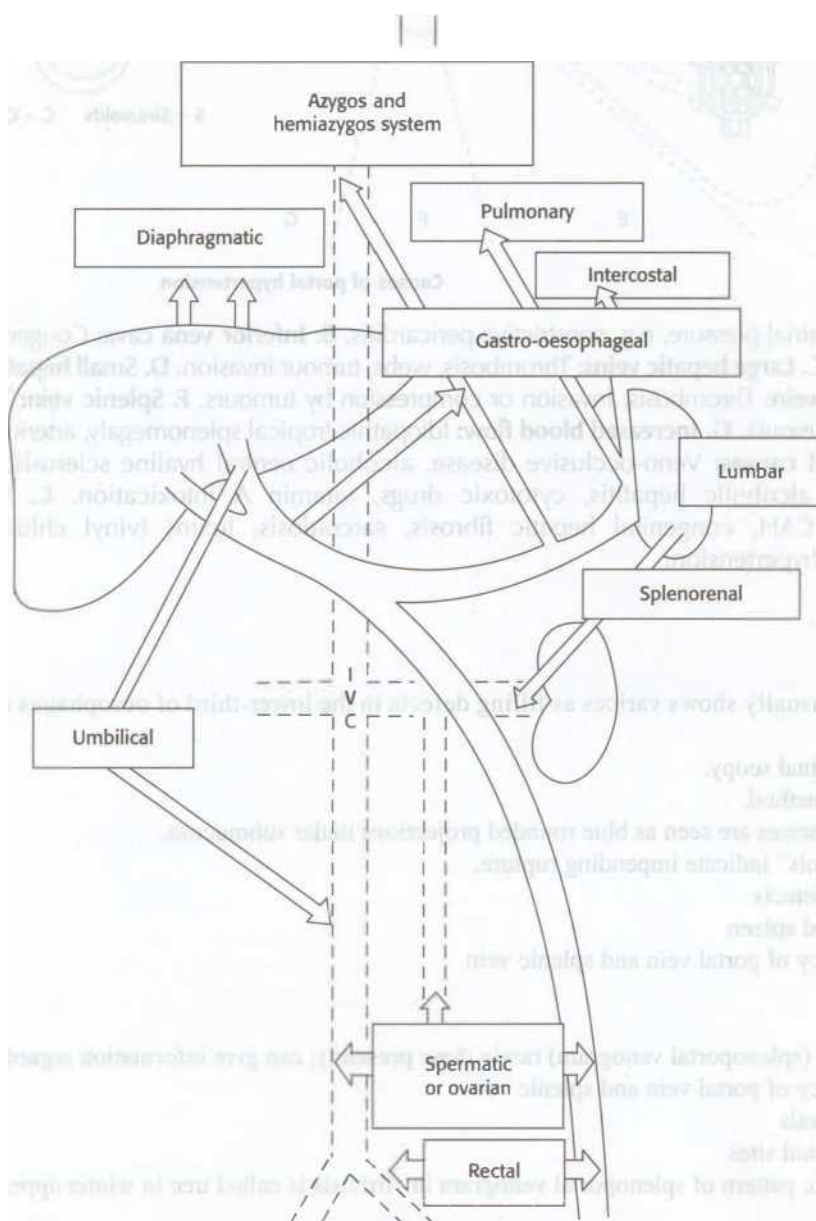
este la mai puțin de 5 cm sub marginea costală. Cu toate acestea, splenomegalia marcată poate apărea la pacienții mai tineri, cei cu ciroză macronodulară și în hipertensiunea portală presinusoidală intrahepatică. Hipersplenismul se manifestă ca trombocitopenie și leucopenie.

- Dimensiunea ficatului poate fi mărită sau micșorată.
 - Ficatul mic, contractat, fibrotic este asociat cu o presiune venoasă portală foarte mare.
 - Ficatul moale sugerează obstrucție extrahepatică a venei porte.
 - Ficat ferm sugerează ciroză și, prin urmare, hipertensiune portală intrahepatică.

- Hemoroizii pot apărea din dilatarea venelor rectale.
- Ascita apare parțial din cauza hipertensiunii portale, dar se datorează în principal insuficienței celulelor hepatice. Hipertensiunea portală determină localizarea lichidului în cavitatea peritoneală.

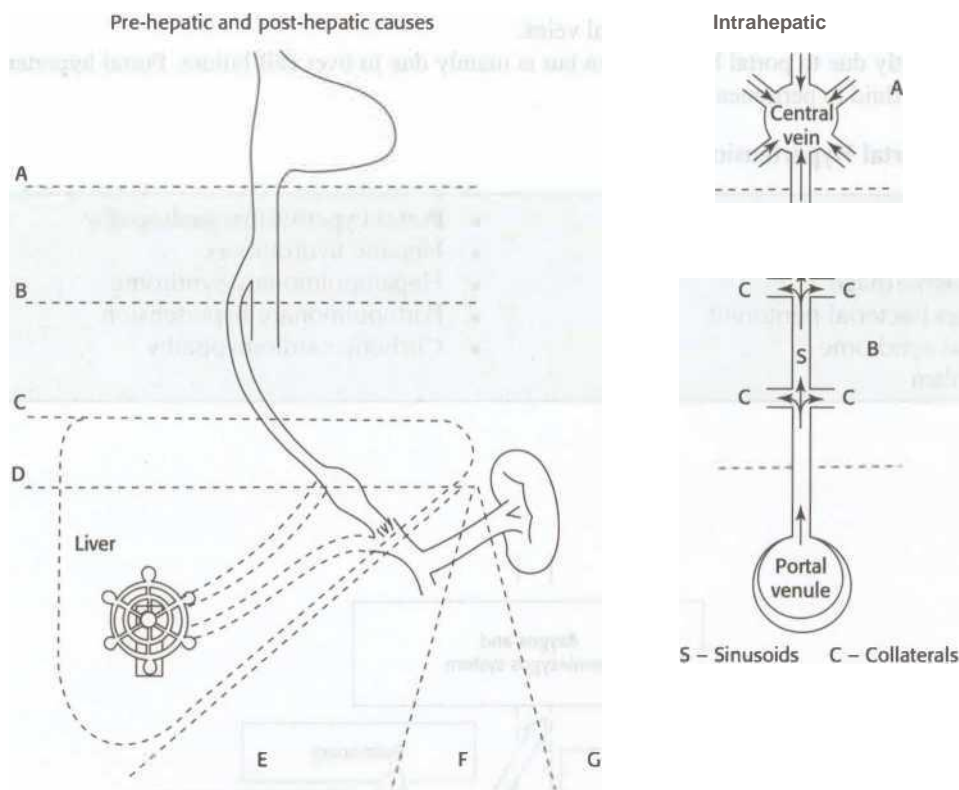
Complicațiile hipertensiunii portale

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ascita • Encefalopatie hepatică • Hemoragie variceală • Peritonita bacteriana spontana • Sindromul hepatorenal • Hipersplenism | <ul style="list-style-type: none"> • Gastropatie hipertensivă portală • Hidrotoraxul hepatic • Sindromul hepatopulmonar • Hipertensiune arterială portopulmonară • Cardiomiopatie cirotică |
|---|---|



eu /

Locurile circulației colaterale în prezența obstrucției venei porte intrahepatice



Cauzele hipertensiunii portale

- I. A. Inima:** Creșterea presiunii atriale, de exemplu pericardită constrictivă. **B. Vena cavă inferioară:** țesături congenitale, invazie tumorală, tromboză. **C. Vene hepatice mari:** tromboză, țesături, invazie tumorală. **D. Venele hepatice mici:** Boala veno-ocluzivă. **E. Vena portă:** Tromboză, invazie sau compresie de către tumori. **F. Vena splenică:** Tromboza, invazia sau compresia de către tumori. **G. Flux sanguin crescut:** splenomegalie tropicală idiopatică, fistule arteriovenoase.
- II. A. Cauze post-sinusoidale:** Boala veno-ocluzivă, scleroza hialină centrală alcoolică. **B. Cauze sinusoidale:** ciroză, hepatită alcoolică acută, medicamente citotoxice, intoxicație cu vitamina A. **C. Cauze pre-sinusoidale:** Schistosomiază, CAH, fibroza hepatică congenitală, sarcoidoză, toxine (clorura de vinil, cupru, arsen), hipertensiune portală idiopatică.

Investigații

- Inghititura cu bariu prezintă de obicei varice ca defecte de umplere în treimea inferioară a esofagului („sacul de viermi apar ane”).
- Scopul gastrointestinel superior.
 - Cea mai fiabilă metodă.
 - Varicele esofagiene sunt văzute ca proiecții rotunjite albastre sub submucoasă.
 - „Petele roșii vișinii” indică o ruptură iminentă.
- Ecografia detectează
 - Dimensiunea ficatului și a splinei
 - Dimensiunea și permeabilitatea venei porte și a venei splenice
 - Colaterale
 - Ascită.
- Venografia portală (venograma splenoportală) rar efectuată în prezent, poate oferi informații cu privire la următoarele:
 - Dimensiunea și permeabilitatea venei porte și a venei splenice
 - Site-uri de garanții
 - Varice la locuri neobișnuite
 - Modelul intrahepatic al venogramei splenoportale în ciroză se numește arbore în aspect de iarnă.

- Măsurarea presiunii venoase portale prin presiune venoasă hepatică înclinată (**WHVP**) sau presiune venoasă transhepatică:
 - Confirmă hipertensiunea portală.
 - Diferențiază formele sinusoidale de cele pre-sinusoidale.
- Proctoscopie și clismă cu bariu pentru varice rectale și colonice.
- Teste ale funcției hepatice pentru boli hepatice.

Complicații

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sângerare variceală • Encefalopatie hepatică • Ascita | <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală • Gastropatie congestivă • Hipersplenism |
|---|--|

Tratament

- [3-blocantele neselective (propranolol și nadolol) produc vasodilatație atât a patului arterial splanhnic, cât și a sistemului venos portal, împreună cu debitul cardiac redus. Reduce, de asemenea, recurența sângerării variceale.
- Nitrații (nitroglicerina și dinitrat de izosorbid) reduc întoarcerea venoasă și rezistența post-sinusoidală și sunt utilizați în combinație cu [3-blocante în reducerea riscului de sângerare variceală.
- [3-blocantele cu sau fără nitrați sunt utilizați pentru profilaxia primară a sângerării variceale.
- Tratamentul bolii de bază.

Q. Discutați diagnosticul și managementul sângerării variceale.

- Cel mai frecvent loc de sângerare este varicele esofagiene la 3-5 cm de jonțiunea esofagogastrică.

Factori predispozanți

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Varice mari • Presiune venoasă portală mare • Insuficiență hepatică | <ul style="list-style-type: none"> • Salicilați și alte medicamente nesteroidiene și antiinflamatoare • „Pete roșii vișinii” la endoscopie |
|---|--|

Caracteristici clinice

- Hematemeză nedureroasă, ușoară până la masivă, cu sau fără melaena.
- Semnele asociate variază de la tahicardie posturală ușoară până la șoc profund, în funcție de amploarea pierderii de sânge.
- Semnele asociate ale insuficienței celulelor hepatice, ascita și hipertensiunea portală sunt de obicei prezente.

Diagnostic

- Endoscopia cu fibre optice efectuată în decurs de 8 ore de la sângerare arată de obicei locul sângerării și varicele. Acest lucru este esențial pentru a exclude alte cauze de sângerare.
- Ecografia pentru confirmarea permeabilității venei porte.

management

- Managementul este considerat sub cinci rubrici, adică. masuri generale, masuri locale, reducerea presiunii portale, prevenirea sângerării recurente și profilaxia primară (a se vedea mai sus).

Măsuri generale

- Spitalizarea imediată și managementul terapiei intensive.
- Monitorizarea semnelor vitale, aportului, ieșirii, echilibrului de lichide și electroliți.
- Cirotele vor fi evaluate imediat pe scorul Child-Pugh.
- Transfuzia de sânge de urgență (pentru a menține Hb în jur de 8 g/dL) are prima prioritate. Infuziile saline trebuie evitate pe cât posibil.
- Deficiența factorilor de coagulare este corectată de sânge proaspăt sau plasmă proaspătă congelată.
- Transfuziile de trombocite cresc numărul de trombocite peste 50.000/cmm.
- Injectarea vitaminei K intramuscular.

- H₂ antagoniști ai receptorilor (cum ar fi cimetidina, ranitidina sau famotidina) sau inhibitorii pompei de protoni (cum ar fi pantoprazolul sau omeprazolul) pentru a preveni ulcerele de stres.
- Măsuri de rutină la cirotice pentru prevenirea encefalopatiei hepatice (a se vedea encefalopatia hepatică).
- Ascita tensionată este tratată prin paracenteză atentă sau spironolactonă sau arnilorid.
- Administrare de antibiotice pentru prevenirea peritonitei bacteriene spontane (norfloxacină sau ciprofloxacina sau cefotaximă sau ceftriaxonă).

Reducerea presiunii venoase portal

- Vasopresină (pitresină)
 - Constrânge arteriolele splanhnice și reduce presiunea portală și fluxul sanguin portal.
 - 20 de unități de vasopresină în 100 mL de glucoză 5% se administrează intravenos timp de 10 minute; repetat dacă este necesar de 3-4 ori la intervale de oră. Poate fi administrat și sub formă de perfuzie: 0,4 unități/minut până la încetarea sângerării sau timp de 24 de ore și apoi 0,2 unități/minut pentru încă 24 de ore.
 - Colica abdominală, evacuarea intestinelor și paloare facială indică faptul că vasopresina este activă. Absența acestora sugerează un preparat inert.
 - Efectele adverse ale vasopresinei sunt următoarele:
 - angina pectorală
 - Aritmii
 - Infarctul miocardic
 - Ischemie mezențerică
 - Pentru combaterea acestor efecte adverse se administrează nitroglicerina sublinguală sau intravenoasă (0,4 mg).
- Terlipresină
 - Terlipresina în sine nu este activă, dar vasopresina este eliberată din ea.
 - Fără efecte secundare sistemice sau cardiace.
 - Administrat în doză de 2 mg la 6 ore până la oprirea sângerării și apoi 1 mg la 6 ore timp de încă 24 de ore.
- Somatostatina și octreotida
 - Somatostatina și analogul său sintetic octreotidul opresc sângerarea variceală în mai mult de 80% din cazuri.
 - Echivalent cu vasopresină și terapie endoscopică.
 - Doza de somatostatina este de 250 μg sub formă de bolus, urmată de 250 μg/oră timp de 2-5 zile.
 - Doza de octreotidă este de 50 μg, g sub formă de bolus, urmată de 50 μg/oră timp de 2-5 zile.

Măsuri locale

- tamponare cu balon
 - Tub Sengstaken cu trei lumeni.
 - Tub Minnesota cu patru lumeni.
 - Aceste tuburi au două baloane, baloane esofagiene și gastrice.
 - Tubul se introduce în stomac, de preferință pe gură. Balonul gastric este umflat și tras înapoi în cardia stomacului. Dacă sângerarea nu se oprește, balonul esofagian este umflat pentru tamponare suplimentară.
 - Dacă se folosește balonul esofagian, acesta trebuie dezumflat timp de aproximativ 10 minute la fiecare 3 ore pentru a evita mucoasa esofagiană! deteriora.
 - Un lumen permite aspirarea conținutului esofagian și celălalt lumen a conținutului gastric.
 - Complicațiile tamponării cu balon includ necroza și ulcerările esofagului, obstrucția faringelui și asfixia.
- Proceduri endoscopice
 - Acestea includ scleroterapia endoscopică (oprește sângerarea în 80-90% din cazuri) și ligatura endoscopică a benzii variceale (EVBL). EVBL este tratamentul de elecție.
- Alte proceduri
 - Dacă pacientul nu răspunde la aceste măsuri, șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (**TIPSS**) este util la majoritatea pacienților.
 - Procedurile chirurgicale trebuie luate în considerare pentru hemoragia continuă sau recurentă. Opțiunile includ manevra sistemică și tranzația cu capse esofagiene.

Tratamentul sângerării acute Variceale

Conducerea generală	<ul style="list-style-type: none"> • Acces intravenos securizat • Monitorizați semnele vitale, aportul, producția, echilibrul de lichide și electroliți. • Resuscitare dar limitați transfuzia la nivelul hemoglobinei de 7-8 g/dl • ai H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni
Vasoconstrictor Profilaxie	<ul style="list-style-type: none"> • Vasopresină sau octreotidă sau somatostatina sau terlipresină
antibiotică	<ul style="list-style-type: none"> • Cefotaxima sau norfloxacină
Terapie endoscopică	<ul style="list-style-type: none"> • Ligatura endoscopică a varicelor • Scleroterapia endoscopică
Alții	<ul style="list-style-type: none"> • Tamponarea cu balon folosind tubul Sengstaken sau tubul Minnesota • Șunt portosistemic intrahepatic transjugular

Prevenirea hemoragiilor recurente (profilaxia secundară)

- Sângerarea reapare la aproximativ 65% dintre pacienți în decurs de 1 an de la sângerare inițială.
- Tratament medical
 - Se compune din 13-blocante neselective (propranolol 80-160 mg/zi) în combinație cu nitrați.
- Scleroterapia endoscopică
 - Scleroterapia endoscopică poate fi luată în considerare dacă pacientul nu poate tolera terapia medicală. Cu toate acestea, eficacitatea sa este inferioară tratamentului medical.
 - Sclerozantele utilizate în mod obișnuit sunt următoarele:
 - Etanol amniotic
 - Sodium tetradecehidrate
 - Alcool absolut
 - Tetradecehidrat de sodiu
 - După aceea, injecțiile se repetă la fiecare 2 săptămâni până când varicele sunt șterse.

Complicațiile scleroterapiei

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 1 % mortality • Abdominal pain, fever and dysphagia • Reappearance of varices • Oesophageal ulceration and perforation • Stricture formation | <ul style="list-style-type: none"> • Reflux esofagian • Complicații pulmonare, cum ar fi dureri în piept, revărsat pleural, mediastinită și pneumonie de aspirație • Insuficiență respiratorie acută • Paralizia măduvei spinării datorată ocluziei arterei spinale anterioare |
|--|--|

- EVBL
 - EVBL singur sau în combinație cu 13-blocante este terapie de elecție la acești pacienți.
- SFATURI
 - TIPSS este mai eficient decât EVBL pentru prevenirea sângerării varicelor recurente, dar incidența encefalopatiei hepatice este mai mare cu acest mod de terapie.
- Chirurgie de șunt portal-sistemic
 - Rezervat pacienților la care terapia medicală, EVBL și scleroterapia nu au avut succes.
 - Se efectuează numai la cei cu funcție hepatică bună (Child-Pugh A și B).
 - Există două tipuri de șunturi sistemice portal:
 1. Șunturi neselective care decompresă întregul sistem venos portal
 - Șunt portocaval de la capăt la lat
 - Șunt portocaval lateral
 - Anastomoza splenorenală proximală
 - Șunt mezocaval

2. Șunturile selective decompresă numai varicele menținând în același timp fluxul sanguin către ficat însuși.
Șunt splenorrenal distal (șunt Warren)
- Șunturile neselective au un grad ridicat de encefalopatie hepatică postoperatorie.
- Șuntul selectiv (șuntul splenorrenal distal) induce mult mai puțină encefalopatie.
- Complicații ale șunturilor portosistemice:
 - Mortalitate operatorie de 5%
 - Închidere șunt
 - Encefalopatia hepatică apare tranzitoriu în perioadele postoperatorii
 - Encefalopatia hepatică cronică apare în 20-40% din cazuri, mai ales în șunturile neselective. Encefalopatia după intervenție chirurgicală se datorează a două mecanisme:
 1. Reducerea presiunii portale și a fluxului sanguin hepatic conducând la deteriorarea funcției hepatocelulare.
 2. Substanțele toxice care induc encefalopatia transportate de sistemul portal sunt în mod normal metabolizate de ficat. În urma șuntului, aceste substanțe ocolesc ficatul și intră în circulația sistemică, ajungând astfel la creier.
 - Icter postoperator datorat deteriorării funcției hepatocelulare
 - Edem cronic al gleznei
 - Deteriorarea personalității

Profilaxia primară

- P-blocante
- Nitrați
- EVBL dacă pacienții nu pot tolera P-blocante
- Scleroterapia endoscopică și procedurile de șunt nu sunt recomandate pentru profilaxia primară

Î. Numiți medicamentele care sunt utilizate în reducerea presiunii venoase portale.

- | | | | |
|-----------------|-----------------|---------------|------------------|
| • Vasopresină | • Somatostatina | • Propranolol | • Nitroglicerină |
| • Teri ipresină | • Octreotidă | • Nadolol | |

Q. Definiți encefalopatia hepatică (portosistemică). Discutați etiopatogenia, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul encefalopatiei hepatice.

Definiție

- Encefalopatia hepatică (portosistemică) este un sindrom neuropsihiatric caracterizat prin următoarele:
 - Tulburări în conștiință și comportament
 - Schimbări de personalitate
 - Semne neurologice fluctuante
 - Asterixis sau „tremur zguduitor”
 - Modificări electroencefalografice distincte
 - Encefalopatia hepatică poate fi acută și reversibilă sau cronică și progresivă.

Etiologie și patogeneză

- Encefalopatia hepatică se datorează unei tulburări biochimice a funcției creierului care rezultă din diferitele substanțe toxice care ajung în creier. Aceste substanțe toxice sunt în mod normal derivate din intestin și transportate prin circulația portală către ficat, unde sunt detoxificate. Prin urmare, în mod normal nu intră în circulația sistemică și nici nu ajung la creier.
- În encefalopatia hepatică, acționează trei factori care permit acestor substanțe toxice să ajungă la creier.
 - Disfuncție hepatocelulară severă care duce la detoxifiere defectuoasă.
 - Șuntarea intrahepatică și extrahepatică (colaterale) a sângelui venos portal în circulația sistemică, permițând toxinelor să intre în circulația sistemică. Aici, ficatul este „ocolit”.
 - Creșterea permeabilității barierei hemato-encefalice, permițând toxinelor să intre în creier.

Substanțe toxice

- | | |
|--------------------------------------|--------------|
| • Amoniacul - cel mai important | • Octopamină |
| • acid γ -aminobutiric (GABA) | • Aminoacizi |
| • Mercaptani derivați din metionină | • Fenol |
| • Acizi grași cu lanț scurt | |

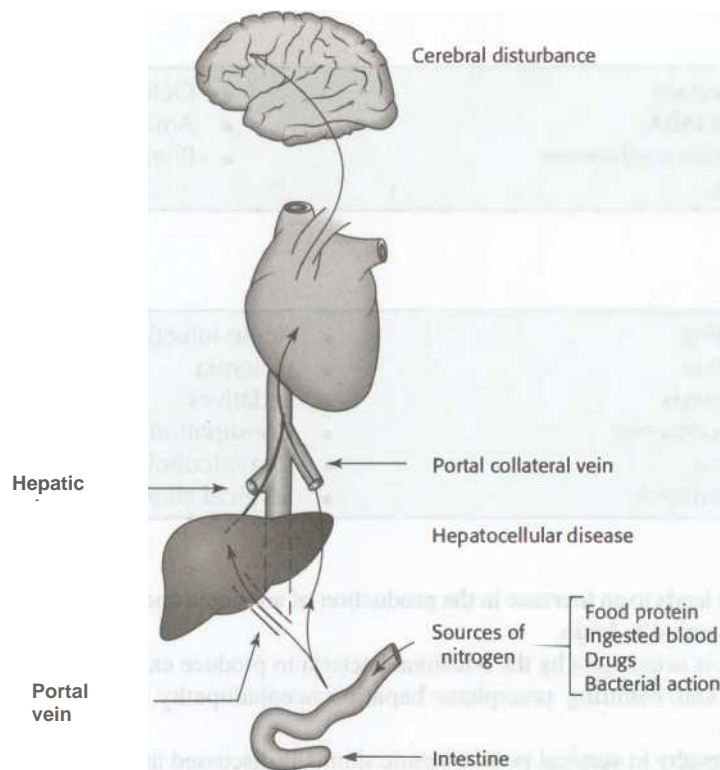
Factori precipitanți

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------|
| • Sângerări gastrointestinale | • Infecții acute |
| • Creșterea proteinelor alimentare | • Uremie |
| • Paracenteza de volum mare | • Sedative |
| • Hipokaliemie, hiponatremie | • Constipație |
| • Vărsături și diaree | • Hepatită virală/celacică |
| • Utilizarea excesivă a diureticelor | |

- Sângerarea gastrointestinală duce la o creștere a producției de amoniac și alte substanțe azotate în intestin, care sunt absorbite și transportate la creier.
- Creșterea proteinelor din dietă este acționată de bacteriile intestinale pentru a produce exces de substanțe azotate.
- Diureticele, paracenteza și vărsăturile precipită encefalopatia hepatică prin dezechilibrul electrolitic, în special alcaloza hipokaliemică.
- Mecanismul encefalopatiei în șunturile portosistemice chirurgicale este discutat la „chirurgia șunturilor”.

Caracteristici clinice

- Tulburări în conștiință și comportament
 - Hipersomnia este cea mai precoce caracteristică, care progresează spre inversarea ritmului de somn.
 - Reducerea mișcărilor spontane, privirea fixă, apatie, încetineala și concizia răspunsului.
 - Mai târziu, se dezvoltă confuzie, dezorientare, somnolență și, în cele din urmă, comă.
 - Convulsiile apar rar.
- Modificări de personalitate
 - Copilărie, iritabilitate și pierderea preocupării față de familie
 - Ușoară afectare a funcției mentale organice până la confuzie grosolană
 - Defecarea și micturarea în locuri nepotrivite
- Semne neurologice fluctuante
 - Vorbire neclară
 - Apraxie constructivă
 - hipertonie
 - Hiperreflexie
 - Răspunsul plantar extensor bilateral
 - Hiperventilație și hiperpirexie
- Asterixis sau tremor de clape
 - Cea mai caracteristică anomalie neurologică.
 - Datorită deteriorării fluxului sensului poziției articulației și a altor informații aferente formării reticulare a trunchiului cerebral, ceea ce duce la lapsuri ale posturilor (mioclon negativ).
 - Cel mai bine se demonstrează ca pacientul să întindă brațele și să flexeze dorsal mâinile. Se manifestă prin mișcări rapide de extensie de flexie la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene și ale încheieturii mâinii, însoțite de mișcarea laterală a degetelor.
 - Asterixisul poate fi demonstrat și pe cap și trunchi.
 - Alte afecțiuni asociate cu tremorul clapete sunt următoarele:
 - Uremie
 - Insuficiență respiratorie
 - Insuficiență cardiacă severă



The mechanism of portosystemic

Investigatii

- Nivelurile de amoniac din sânge sunt crescute (limita superioară a normalului este de 0,8-1 p.g/mL).
- Electroencefalograma arată unde delta - unde caracteristice, simetrice, de înaltă tensiune, unde lente (2-5 pe secundă).
- Lichidul cefalorahidian
 - Proteine normale
 - amoniac crescut
 - Număr normal de celule
- Anomaliile potențialelor evocate vizuale pot fi prezente în stadii incipiente.
- Funcțiile ficatului.

Tratament

- Tratarea sau eliminarea cauzelor precipitante.
- Mentine caloriile (glucoza 300 g/zi).
- Corecți dezechilibrul electrolitic.
- Restricționarea proteinelor în dietă nu este recomandată în prezent. Se administrează zilnic 1,0--1,5 g/kg de proteine.
- În sângerările gastrointestinale, aspirația tubului Ryles și spălarea intestinului sunt folosite pentru a îndepărta sângele și produsele sanguine. Acest lucru reduce producția de azot în intestin.
- Neomicină orală 0,5-1 g 6 ore pentru sterilizarea intestinului. Acest lucru reduce producția intestinală de amoniac de către bacterii. Principalele efecte secundare ale neomicinei sunt nefrotoxicitatea și ototoxicitatea. Prin urmare, în prezent, neomicina nu este utilizată în mod obișnuit. Alternativele includ metronidazolul și rifaximina (un derivat neabsorbabil al rifampicinei).
- Sirop de lactuloză 15-30 ml de trei ori pe zi. Doza este crescută treptat până când există 2-3 scaune moale pe zi.
 - Metabolizarea lactulozei de către bacteriile colonice are ca rezultat un pH acid în intestin, care favorizează conversia amoniacului în amoniu, care este slab absorbit.
 - Lactuloza diminuează producția de amoniac prin efectul său direct asupra metabolismului bacterian.
- Lactitol are o acțiune similară, mai gustoasă și este o opțiune mai bună decât lactuloza.
- Manitol intravenos pentru reducerea edemului cerebral spontan (controversat).

- Levodopa, bromocriptină, cetoanalogi ai aminoacizilor esențiali și ai aminoacizilor cu lanț ramificat, L-ornitină-L-aspartat (sare stabilă a ornitinei și acidului aspartic) (controversat).
- Hemoperfuzie pentru eliminarea substanțelor toxice.
- Transplantul hepatic este remediul suprem.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul hepatorenal.

- Sindromul hepatorenal este insuficiența renală cu funcție tubulară normală la un pacient cu boală hepatică cronică în absența unei cauze identificabile de insuficiență renală.
 - Rinichii sunt normali din punct de vedere histologic, iar insuficiența renală este funcțională. Astfel de rinichi au fost transplantați cu succes și funcționează bine.
 - Patogeneza
 - Vasodilatație splanhnică care determină reducerea volumului sanguin arterial efectiv și scăderea presiunii arteriale medii.
 - Activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron care provoacă vasoconstricție renală.
 - Afectarea funcției cardiace din cauza dezvoltării cardiomiopatiei cirotice.
 - Sinteza crescută a mai multor mediatori vasoactivi care pot afecta fluxul sanguin renal.
 - Factori precipitatori
 - Sângerări gastrointestinale
 - Sepsis, inclusiv peritonita bacteriană spontană
 - Diaree
 - Terapie cu diuretice
 - Paracenteza agresivă
 - Două tipuri de sindrom hepatorenal:
 - Sindromul hepatorenal de tip 1 este definit ca o deteriorare rapidă a funcției renale, indicată de o creștere de două ori a creatininei serice la valori peste 2,5 mg/dL sau o scădere a clearance-ului creatininei la valori sub 20 ml/minut în mai puțin de 2 săptămâni. De obicei este precipitată de peritonita bacteriană spontană. Durata medie de supraviețuire este mai mică de 2 săptămâni fără tratament și aproape toți pacienții mor în decurs de 10 săptămâni de la debutul insuficienței renale.
 - Pacienții cu sindrom hepatorenal de tip 2 au creatininei serice crescute moderat ($> 1,5$ mg/dL) care rămân stabile pe o perioadă mai lungă și ascită care este în general rezistentă la diuretice. Durata medie de supraviețuire la acești pacienți este de 3-6 luni.
 - Caracteristici clinice
 - Apare în ciroza avansată, aproape întotdeauna cu ascită.
 - Anorexie, slăbiciune și oboseală
 - Ascita refractară
 - Oligurie, greață, vărsături și sete
 - În final, coma se adâncește și apare hipotensiunea arterială
 - Investigatii
 - Analiza de urină este normală.
 - Nivelurile de uree și creatinine sunt ridicate. Sodiul seric este mai mic de 120 mEq/L.
 - Excreția de sodiu din urină este mai mică de 10 mEq/zi.
 - Raportul de osmolalitate urina: plasma este mai mare de 1,5.
 - Criterii de diagnostic.
-

Toate următoarele trebuie să fie prezente:

- Ciroza cu ascita
 - Creatinina serică $> 1,5$ mg/dL
 - Nicio îmbunătățire a creatininei serice (scăderea la un nivel de 1,5 mg/dL sau mai puțin) după cel puțin 2 zile de întrerupere a diureticului și creșterea volumului cu albumină (1 g/kg greutate corporală/zi până la maximum 100 g/zi)
 - Absența șocului
 - Nu există tratament actual sau recent cu medicamente nefrotoxice
 - Absența bolii renale parenchimatose, indicată de proteinurie > 500 mg/zi, microhematurie (> 50 de globule roșii pe câmp de mare putere) și/sau ultrasonografie renală anormală
-

- **Tratament**
 - Prevenirea include evitarea supradozajului cu diuretice, tratamentul lent al ascitei și recunoașterea precoce a dezechilibrului electrolitic, a hemoragiei sau a infecției.
 - Hipovolemia trebuie tratată cu soluție intravenoasă de proteine plasmatice sau albumină săracă în sare.
 - Screening-ul și tratamentul infecției, inclusiv **SBP**.
 - Singura terapie medicală eficientă disponibilă este utilizarea vasoconstrictoarelor. Analogii vasopresinei (terlipresină) și agonistii adrenergici (norepinefrină și midodrină plus octreotidă) împreună cu infuzia de albumină au fost utilizați cu rezultate încurajatoare.
 - SFAT dacă vasoconstrictoarele eșuează.
 - Restricție de proteine.
 - Dializă.
 - Tratamentul de elecție este transplantul de ficat.

Q. Discutați patogeneza și managementul ascitei și ascitei refractare în ciroză.

Patogeneza

- Ascita reprezintă o stare de exces total de sodiu și apă în organism.
- Ascita în ciroză rezultă dintr-o combinație dintre următoarele:
 - Insuficiență hepatică
 - Hipertensiunea portală.

Mecanisme implicate în patogeneză

- **Mecanismul renal**
 - Insuficiența hepatică duce la redistribuirea fluxului sanguin, rezultând o scădere a fluxului sanguin renal. Aceasta determină, la rândul său, o reducere a ratei de filtrare glomerulară și o reabsorbție excesivă de sare și apă de către tubii renali. Acest lucru are ca rezultat retenția de sare și apă și, prin urmare, ascită.
- **Hiperaldosteronism secundar**
 - Scăderea fluxului sanguin renal duce la o eliberare crescută de renină, care stimulează sistemul angiotensinei, care, la rândul său, duce la hiperaldosteronism secundar. Hiperaldosteronismul secundar are ca rezultat retenția de sare și apă. Eșecul ficatului de a metaboliza aldosteronul intensifică hiperaldosteronismul secundar.
- **Vasopresina**
 - Eșecul ficatului de a metaboliza vasopresina reduce clearance-ul apei renale, ceea ce duce la retenția de lichide.
- **Creșterea presiunii hidrostatice capilare**
 - Hipertensiunea portală crește presiunea hidrostatică în patul capilar splanhnic. Aceasta are ca rezultat extravazarea lichidului din plasmă în cavitatea peritoneală.
- **Reducerea presiunii oncotice plasmatice**
 - Hipoalbuminemia are ca rezultat o reducere a presiunii oncotice plasmatice. Acest lucru duce din nou la o extravazare de lichid (ascita și edem).
- **Limfa hepatică**
 - Limfa hepatică curge liber de la suprafața ficatului cirotic în cavitatea peritoneală. Acest lucru se adaugă la dezvoltarea ascitei.
 - Așadar, hipertensiunea portală și exudarea limfatică predispun la localizarea lichidului în cavitatea peritoneală.

Lichidul ascitic în ciroză

• Aspect - limpede, de culoare pai sau verde deschis	• Număr diferențial de celule - majoritatea celulelor sunt celule mezoteliale și limfocite
• Greutate specifică – mai mică de 1,016	• Pata Gram - negativă
• Proteine - mai puțin de 2,5 g/dL	• Cultura — negativ
Numărul total de celule — normal	

*SAAG—Gradientul albuminei ascitei serice, adică diferența dintre albumina serică și albumina lichidului ascitic. Este un test mai bun decât o simplă estimare a proteinei din lichidul ascitic

- Concentrația totală de proteine din lichidul ascitic < 1,5 g/dL indică un risc crescut de peritonită bacteriană spontană.

management

- Scopul terapiei este pierderea a nu mai mult de 1,0 kg greutate corporală zilnic dacă sunt prezente atât ascita, cât și edem periferic și nu mai mult de 0,5 kg greutate corporală zilnic la pacienții cu ascita în monoterapie.
 - Măsuri generale.
 - Spitalizarea dacă ascita este masivă
 - Estimarea greutății corporale zilnice
 - Înregistrare strictă de admisie și ieșire
 - Estimarea circumferinței abdominale zilnic
 - Determinarea electroliților urinari
 - Estimarea electroliților serici și testele funcției renale de două ori pe săptămână
 - Repausul la pat induce diureza deoarece fluxul sanguin renal crește în poziție orizontală.
 - Dietă strictă fără sare inițial, dar ulterior permițând 4-6 g de sare (echivalent cu o dietă fără adaos de sare cu evitarea meselor pregătite).
 - Restricție de lichide la 1000-1500 ml/zi dacă există hiponatremie. Restricția de rutină a aportului de lichide nu este recomandată.
 - Diuretice
 - Diureticele sunt introduse în mod treptat.
 - Deoarece există hiperaldosteronism secundar, se preferă unul dintre antagoniștii aldosteronului (diuretice care economisesc potasiu) - de exemplu spironolactonă, triamteren, o arnilorid. Spironolactona este medicamentul de alegere. Se începe cu o doză mică de 25 mg QID și se intensifică treptat în fiecare săptămână până la maximum 400 mg/zi. Când o doză mare de spironolactonă a eșuat, adăugați unul dintre diureticele puternice (de exemplu furosemid, torsemid, o tiazidă, acid etacrinic). Combinația obișnuită este spironolactonă plus furosemid sau torsemid. Doza de diuretic este ajustată pentru a obține o rată de pierdere în greutate de cel mult 0,5 kg/zi la pacienții fără edem periferic și 1 kg/zi la cei cu edem periferic (pentru a preveni insuficiența renală indusă de diuretice și/sau hiponatremie). Opriți toate diureticele dacă se dezvoltă hiponatremie severă (sodiu < 120 mEq/L), insuficiență renală progresivă sau agravare a encefalopatiei hepatice.

Tratamentul ascitei refractare

- Eșecul de a răspunde la regimul alimentar și diuretic indică ascită refractară. Astfel de cazuri sunt gestionate pe următoarele linii:
 1. Albumină săracă în sare intravenoasă, 25 g în 3 ore.
 2. Paracenteza de volum mare
 - Indicațiile paracentezei de volum mare sunt următoarele:
 - Detresă cardiorespiratorie datorată ascitei grosiere
 - Ruptura iminentă a unei hernii
 - Ascita refractară
 - Scoateți 3-5 L de lichid timp de 1-2 ore. Albumină fără sare (8 g per litru de lichid ascitic eliminat) este necesară dacă volumul este mai mare de 4-5 litri. Dextran-70 poate fi utilizat dacă albumina nu este disponibilă. Este necesară o monitorizare strictă.
 - Poate produce disfuncție circulatorie din cauza unei reduceri a volumului sanguin efectiv, o afecțiune cunoscută sub numele de disfuncție circulatorie post paracenteză.
 3. TIPSS se aplică la pacienții cu ascita refractară care pot necesita un transplant. Complicațiile includ encefalopatia hepatică și tromboza de șunt.
 4. Șunt LeVeen. Este un șunt peritoneovenos care permite lichidului peritoneal să se scurgă direct în vena jugulară internă. Ar trebui luat în considerare la pacienții cu ascită refractară care nu sunt candidați pentru paracenteză, transplant sau TIPSS. Complicațiile frecvente ale șuntului LeVeen sunt:
 - Infecție
 - Tromboza venei cave superioare
 - Edem pulmonar
 - Sângerări din varicele esofagiene Coagulare intravasculară diseminată
 5. Șunt portocaval dintr-o parte în alta.
 6. Transplant hepatic.

Q. Explicați pe scurt peritonita bacteriană spontană (SBP).

- Pacienții cu ciroză și ascită sunt foarte sensibili la infecția cu lichid ascitic (SBP).
- Definiție
 - Peritonita bacteriană spontană este definită ca lichid ascitic infectat în absența unei cauze secundare recunoscute a peritonitei.
- Caracteristici clinice
 - Se poate prezenta ca o deteriorare bruscă sau encefalopatie hepatică la un pacient cirotic cu ascită.
 - De obicei, prezentarea este apariția bruscă a febrei cu frisoane, dureri abdominale și sensibilitate abdominală de recul.
 - O paracenteză diagnostică trebuie efectuată la pacienții cu sângerare gastrointestinală, șoc, febră, agravarea funcției hepatice și/sau renale și encefalopatie hepatică, deoarece incidența **TAS** este mare în aceste condiții.
- Investigatii
 - Leucocitoză sanguină
 - Caracteristicile lichidului ascitic:
 - Fluid tulbure
 - Numărul de leucocite este mai mare de $500/\text{mm}^3$ sau polimorfele sunt mai mari de $250/\text{mm}^3$.
 - pH mai mic de 7,3.
 - Cultura este pozitivă. *E. coli* este cel mai comun organism. Alții includ streptococi și enterococi.
- Tratament
 - Cefotaximă 2 g IV 8 ore timp de 5 zile.
 - Terapia alternativă este amoxicilină/clavulanat (1,2 g IV 8 ore urmate de 625 mg oral), ciprofloxacină (200 mg IV 12 ore urmate de 500 mg BID oral) sau ofloxacină (400 mg de două ori pe zi) la pacienții fără șoc sau encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, chinolonele nu trebuie administrate dacă pacientul ia norfloxacină pentru profilaxie.
 - Terapia cu antibiotice și albumina (1,5 g/kg greutate corporală în 6 ore de la depistare și 1 g/kg în ziua 3) reduc riscul de sindrom hepatorenal de tip 1, în special dacă creatinina $> 1 \text{ mg/dl}$ sau bilirubina $> 4 \text{ mg/dl}$.
- Profilaxie
 - Populațiile de pacienți cu risc ridicat pentru care este indicată profilaxia sunt:
 - Pacienții cu hemoragie gastrointestinală acută (profilaxia cu antibiotice scade, de asemenea, rata de resângere).
 - Pacienți cu conținut scăzut de proteine totale $< 1,5 \text{ g/dL}$ în lichidul ascitic și fără antecedente de SBP (profilaxie primară).
 - Pacienți cu antecedente de TAS (profilaxie secundară; recidivă în până la 70% cazuri în primul an).
 - La pacienții cu hemoragie digestivă superioară, cefotaximă sau norfloxacină (400 mg BID timp de 7 zile).
 - La pacienții cu conținut scăzut de proteine ascetice sau episod anterior de peritonită bacteriană spontană, norfloxacină pe termen lung (400 mg/zi) pentru profilaxie. Medicamentele alternative, dar mai puțin eficiente, includ cotrimoxazol (800 mg sulfametoxazol + 160 mg trimetoprim o dată pe zi) sau ciprofloxacină (750 mg o dată pe săptămână).

Q. Discutați definiția, mecanismul, cauzele, caracteristicile clinice și diagnosticul diferențial al ascitei.**Î. Ce este semnul Puddle?**

Definiție

- Ascita este definită ca o acumulare de lichid în exces în cavitatea peritoneală.

Mecanisme

- Pentru mecanismele ascitei în ciroză și hipertensiunea portală, se face referire la „ascita din cauza cirozei”.
- Inflamația peritoneului duce la creșterea permeabilității capilare și la exudarea lichidului în cavitatea peritoneală. Același mecanism este responsabil pentru diminuarea reabsorbției lichidului. Ambii acești factori favorizează dezvoltarea ascitei în peritonita bacteriană și peritonita tuberculoasă.
- Obstrucția venoasă poate duce la transudarea lichidului în cavitatea peritoneală, de exemplu, obstrucția venei cave inferioare (IVC).
- Obstrucția limfatică poate duce la ascită chilosă. Implicarea ganglionilor limfatici mezenterici, a ductului toracic și a canalelor limfatice abdominale poate duce la scurgerea chilului în cavitatea peritoneală.
- Ruptura unui viscus poate duce la revărsare de sânge, lichid chistic sau material contaminat, favorizând ascita, de exemplu pancreatita.

Cauze**Transudatele**

- Ciroza și hipertensiunea portală
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Sindromul nefrotic
- Pericardită constrictivă
- Beriberi
- Hipoproteinemie de orice cauză
- Obstrucție a *vene* cave inferioare (IVC).

Exudatele

- Peritonita tuberculoasă
- Peritonita malignă
- Peritonita bacteriană
- Ascita pancreatică

Diverse (exudative/transudative)

- sindromul Meigs
- Ascita chilosă
- Sindromul Budd-Chiari

Caracteristici clinice*Simptome*

- Distensie abdominală.
- Senzație de umflare a abdomenului.
- Dispnee și ortopnee datorită ridicării diafragmei.
- Indigestie și tulburări cardiace datorate refluxului gastro-esofagian rezultat din creșterea presiunii intra-abdominale.

Semne

- Distensia abdominală și plinătatea flancurilor.
- Pielea de deasupra peretelui abdominal poate deveni întinsă și strălucitoare cu strii albicans.
- Umbilicul poate fi plat sau evertit.
- Divaricarea rectilor și hemiilor.
- Proeminența hipogastrului în postura erectă.
- Peretele abdominal poate prezenta vene destinate de două tipuri. Venele care iradiază din ombilic cu flux departe de ombilic reprezintă colaterale datorate hipertensiunii portale (caput medusae). Venele proeminente din flancuri cu flux de jos în sus reprezintă colateralele IVC, rezultate din compresia IVC de către ascita severă.
- În ascita moderată, matitatea se limitează doar la flancuri. Cu cantități mai mari, flancurile și zonele hipogastrice sunt plectisitoare (matitate în formă de potcoavă). Regiunile epigastri și ombilical rămân rezonante din cauza intestinelor plutitoare. În ascita masivă, întregul abdomen este plectisitor, cu excepția unei zone mici peste regiunea ombilicală.
- Schimbarea elicitației de matitate necesită un minim de 1000 ml de lichid.
- Fiorul fluid este elicitabil în ascita tensionată.
- Zona paraombilicală de matitate este detectată cu cantități mai mici de lichid. Pacientul este pus în poziția genunchiului cot și se percută regiunea paraombilicală. În mod normal, nota de percuție este timpanică. Matitatea indică lichid.
- Semnul baltă poate detecta chiar și un volum de până la 120 ml. Pacientul stă întins timp de 5 minute. Pacientul este apoi pus în poziția genunchi-cot. Aplicați stetoscopul pe partea cea mai dependentă a abdomenului. Loviți ușor un flanc în mod repetat. Diafragma este mutată treptat pe flancul opus. O schimbare marcată a intensității și caracterului notei de percuție indică fluid.

Efecte secundare

- Edem scrotal.
- Revărsat pleural, în special pe partea dreaptă. Revărsatul pleural se dezvoltă din cauza defectelor diafragmei care permit trecerea lichidului ascitic în spațiul pleural.
- Edemul pedalei rezultă din hipoproteinemie și blocul funcțional al IVC din cauza ascitei tensionate.
- Apexul cardiac este deplasat în sus din cauza diafragmei ridicate.
- Venele gâtului pot fi dilatate secundar unei creșteri a presiunii atriale drepte, care urmează ascită tensionată și diafragmă ridicată.
- Meralgia parestetică poate apărea din cauza compresiei nervului cutanat lateral al coapsei.

Investigații

- Ecografia este foarte sensibilă în confirmarea ascitei, detectarea cantităților mici de lichid și identificarea cauzei.
- Paracenteza diagnostică.
- Laparoscopie și biopsie peritoneală.

Examinarea lichidului ascitic

Ancheta	Interpretare
<ul style="list-style-type: none"> Aspect brut <ul style="list-style-type: none"> Limpede, de culoare pai sau verde deschis Hemoragic Înnorat, tulbure Verde intens Alb lăptos (chilos) 	Ciroză, insuficiență cardiacă congestivă, sindrom nefrotic Malignitate, tuberculoză, pancreatită Peritonita bacteriana Scurgere biliară Obstrucție limfatică
<ul style="list-style-type: none"> Greutate specifică 	Mai puțin de 1,016 în transudate Mai mult de 1,016 în exsudate
<ul style="list-style-type: none"> Proteine 	Mai puțin de 2,5 g/dL în transudate Mai mult de 2,5 g/dL în exsudate
<ul style="list-style-type: none"> SAAG 	<i>Vezi mai jos</i>
<ul style="list-style-type: none"> Glucoză 	Scăzut în malignitate, tuberculoză, peritonită
<ul style="list-style-type: none"> Activitatea amilazei 	Peste 1000 de unități/L în pancreatită
<ul style="list-style-type: none"> Microscopie <ul style="list-style-type: none"> Polimorfi Limfocite Pata lui Gram Colorație Ziehl-Neelsen Examen citologic 	Mai puțin de 250/mm ³ în ciroză Mai mult de 250/mm ³ în peritonita bacteriană Tuberculoză, malignitate Peritonita bacteriana Tuberculoză
<ul style="list-style-type: none"> Cultură <ul style="list-style-type: none"> Bacteriile piogene Micobacterii 	Peritonita bacteriana Tuberculoză

- Constatările lichidului ascitic specifice etiologiilor individuale sunt discutate în cadrul „diagnosticului diferențial al ascitei”.
- Pentru diferențele dintre transudate și exsudate, consultați caseta de informații.

Diferențele dintre transudate și exsudate

Caracteristică	Transudat	Exudat
Aspectul	Limpede, subțire colorată	tulbure, hemoragice, paioase
Greutate specifică	Mai puțin de 1.016	Mai mult de 1.016
Proteine	Mai puțin de 2,5 g/dL	Mai mult de 2,5 g/dL
Numărul total de celule	Considerabil scăzut (<250/μL)	Considerabil ridicat (>250/p,L)
Numărarea diferențială	Celule mezoteliale sau limfocite	Polmorfe, limfocite sau RBC

Gradient de albumină serică-ascita (SAAG)

- Un predictor util al presiunii portalului.
- Se calculează scăzând concentrația de albumină ascitică din concentrația de albumină serică.
- SAAG > 1,1 g/dL indică o probabilitate mare de hipertensiune portală.
- SAAG <1,1 g/dL indică o posibilitate mare de alte cauze.

- Nivelul total de proteine din lichidul ascitic este de obicei folosit pentru a defini lichidul ascitic ca transudativ (conținut de proteine $<2,5$ g/dL) sau exudativ (conținut de proteine $>2,5$ g/dL). Cu toate acestea, mulți pacienți cu peritonită bacteriană spontană au un nivel scăzut de proteine totale în lichidul ascitic, mai degrabă decât ridicat, iar mulți pacienți cu hipertensiune portală secundară insuficienței cardiace au un nivel de proteină total în lichidul ascitic scăzut, mai degrabă decât cel așteptat. SAAG este foarte sensibil în aceste cazuri.

Diagnostic diferențial

1. *Ciroza hepatică*

- Caracteristicile clinice și investigațiile sunt discutate la „ciroză”.
- În ciroză, caracteristicile lichidului ascitic sunt:
 - Limpede, de culoare pai sau verde deschis.
 - Conținut de proteine mai mic de 2,5 g/dL.
 - Leucocite polimorfonucleare mai mici de 250/mm³.

2. *Pericardită constrictivă*

- Cauzele comune ale pericarditei constrictive sunt:
 - Tuberculoză
 - Artrita reumatoidă
 - Hemopericard
 - Idiopat.
- Din cauza constrângerii inimii, fluxul către inimă este redus, rezultând în:
 - Scăderea debitului cardiac.
 - Creșterea presiunii venoase sistemice.
- Caracteristici clinice
 - JVP ridicat cu o coborâre rapidă
 - Pulsul este rapid și de volum redus
 - Pulsus paradoxus
 - Semnul lui Kussmaul (augmentarea inspiratorie a **JVP**)
 - hepatomegalie
 - Ascită și edem de pedală (tardiv și minim)
 - Lovitură pericardică
- Radiografia toracică poate arăta o inimă de dimensiuni mici cu calcificare a pericardului.
- Lichidul ascitic este un transudat (cu excepția cazului în care pacientul are afectare tuberculoasă asociată a peritoneului).
- Ecocardiografia confirmă diagnosticul.
- Tratamentul include managementul medical al cauzei și pericardiectomia.

§§*Peritonita tuberculoasă*

- Peritonita tuberculoasă rezultă din una sau mai multe dintre următoarele:
 - Semănare hematogenă a peritoneului.
 - Ganglioni limfatici sau mezenterici.
 - Sursa genito-urinar.
- Caracteristici clinice
 - Creșterea temperaturii seara, dulciuri de noapte, pierderea în greutate și pierderea poftei de mâncare.
 - Stare de rău și distensie abdominală graduală.
 - „Senzație de aluat” a abdomenului.
 - Mase multiple palpabile în abdomen, cauzate de epiploonul și ansele intestinale.
- Lichidul ascitic este de obicei de culoare pai cu o concentrație de proteine mai mare de 2,5 g/dL și limfocite mai mult de 70%.
- Bacilii acido-resistenți pot fi demonstrați prin colorarea Ziehl-Neelsen a lichidului ascitic.
- **Bacilii tuberculoși** pot fi cultivați din lichid ascitic.
- Nivelurile ADA sunt crescute.
- Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsia peritoneală a unui granulom sub laparoscopie.
- Tratamentul este chimioterapie antituberculoasă.

4. *Ascita malignă*

- Primele tumori ale stomacului, colonului, ovarelor sau altor tumori intraabdominale pot emana lichid în cavitatea peritoneală.
- Orice malignitate primară în altă parte poate provoca ascită prin depozite secundare pe suprafața peritoneală.
- Depozitele tumorale subcutanate periumbilicale sunt cunoscute sub denumirea de „noduli Sora-Joseph”.
- Caracteristicile lichidului ascitic sunt:
 - Exudat
 - Hemoragic
 - Bogată în proteine
 - Mare în greutate specifică
 - Sedimentul conține celule maligne.
- Diagnosticul poate fi confirmat printr-o biopsie laparoscopică a peritoneului.
- Tratamentul este în principal paliativ.
 - Paracenteze repetate
 - Instilarea intraperitoneală de metotrexat, muștar cu azot sau clorochină poate încetini rata de recirculare a ascitei.

5. *Ascita pancreatică*

- Ascita pancreatică rezultă dintr-unul dintre următoarele mecanisme:
 - Perturbarea ductului pancreatic principal, asociată cu fistula internă între duct și cavitatea peritoneală.
 - Scurgeri din pseudochistul pancreatic la pacienții cu pancreatită cronică.
- Istoricul anterioră sugerează pancreatită acută, cum ar fi dureri abdominale severe care iradiază spre spate și semne de abdomen acut, urmate de dezvoltarea ascită.
- Caracteristicile lichidului ascitic sunt:
 - Exudat
 - Hemoragic sau tulbure. Proteine mai mult de 2,5 g/dL
 - Niveluri ridicate de amilază (mai mult de 1000 UI/L)
- Amilaza serică este crescută.
- CPRE arată trecerea substanței de contrast dintr-un canal pancreatic major sau pseudochist în cavitatea peritoneală.
- Tratament
 - Aspirația nazogastrică și alimentația parenterală pentru reducerea secrețiilor pancreatice.
 - Rotire ascitică pentru a menține cavitatea peritoneală liberă de lichid, astfel încât să grăbească etanșarea scurgerii.
 - Octreotida (analog cu acțiune prelungită a somatostatinei) inhibă secreția pancreatică și este utilă.
 - Dacă nu există niciun răspuns în 2-3 săptămâni de tratament medical, este necesară abordarea chirurgicală care include stentarea canalului pancreatic principal perturbat sau rezecția pancreatică.

6. *Peritonita bacteriana*

- Peritonita bacteriana acuta
- Peritonita bacteriana cronica

Peritonita bacteriana acuta

- Cauzele frecvente sunt apendicita, viscul perforat precum ulcerul peptic sau ulcerul tifoid, colecistita, colita ulceroasă, diverticulita și gangrena intestinului subțire.
- Simptomele și semnele peritonitei bacteriene acute sunt:
 - Febră și dureri abdominale severe
 - Greață și vărsături
 - Fara flatus
 - Sete
 - „Facies hipocratic”
 - Tahicardie, hipotensiune arterială și șoc
 - Rigiditate asemănătoare plăcii
 - Tandrețe și tandrețe de rebound
 - Sunete peristaltice absente

- Radiografia simplă a abdomenului evidențiază ansele intestinale dilatate.
- Gaz sub diafragmă în caz de perforare.
- Caracteristicile lichidului ascitic sunt:
 - Exudat
 - tulbure sau purulente
 - Prezența conținutului intestinal în lichid
 - Numărul de celule a crescut semnificativ
 - Polimorfe mai mari de $250/\text{mm}^3$
 - Colorația Gram pentru bacterii este pozitivă
 - Cultura crește organismul.
- Tratament
 - Urgenta chirurgicală
 - Corectarea tulburărilor fluide și electrolitice
 - Antibioterapie cu spectru larg
 - Măsuri de combatere a șocului
 - Măsuri chirurgicale.

Peritonita cronică

- Ascita progresivă cu obstrucție intestinală subacută intermitentă.
- Lichidul ascitic este un exudat, bogat în proteine și conține un număr mare de celule inflamatorii cronice.
- Tratamentul cauzei de bază ameliorează starea.

7. Sindromul Meigs

- Sindromul Meigs este o combinație de:
 - Revărsat pleural
 - Ascita
 - Tumora pelviană nemetastatică (de obicei fibrom al ovarului) la femei.
- Revărsatul pleural este cel mai frecvent pe partea dreaptă, poate fi un exsudat sau transudat. Se crede că rezultă din mișcarea lichidului ascitic prin diafragmă.
- Atât ascita, cât și revărsatul pleural se rezolvă dramatic după îndepărtarea tumorii pelvine.

8. Ascita chilosă

- Datorită chilului (limfei intestinale) în cavitatea peritoneală.
- Lichidul este lăptos sau cremos datorită prezenței chilomicronilor.
- Cauzele frecvente ale ascitei chiloase sunt:
 - Leziuni (traume) la principalele canale limfatice din abdomen
 - Obstrucție intestinală dacă este asociată cu ruperea unui canal limfatic major
 - Limfangiectazie congenitală
 - Malignitate sau tuberculoză care obstrucționează limfaticele intestinale, de exemplu limfom
 - Filariaza.
- Manifestările clinice sunt dureri abdominale acute cu semne de iritație peritoneală și leucocitoză. Toate acestea cedează lăsând pacientul cu un abdomen destins, nedolor, plin cu lichid (ascita chilosă).
- Caracteristicile lichidului ascitic sunt:
 - Lăptoase sau cremoase
 - Conținut ridicat de grăsimi (trigliceride $> 1000 \text{ mg/dL}$)
 - Colorația Sudan III demonstrează globule de grăsime.

9. Sindromul Budd-Chiari

- Consultați mai târziu.

Î. Care sunt diferitele tulburări asociate cu supraîncărcarea cu fier?

Q. Discuțați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul hemocromatozei ereditare (primare) ("diabet bronzat").

Tulburări care cauzează supraîncărcare cu fier

Hemocromatoză ereditară

Hemosideroză secundară

Anemii cronice

- 13-talasemie
- Anemia sideroblastică
- Anemiile hemolitice cronice

Exogen. suprasarcina cu fier

- Transfuzii de sânge multiple
- Injecții repetate cu fier
- Fier oral prelungit
- Boli cronice ale ficatului

- În supraîncărcarea secundară cu fier, fierul se acumulează în celulele Kupffer mai degrabă decât în hepatocite, așa cum se întâmplă de obicei în hemocromatoza ereditară.

Hemocromatoza ereditară

- În hemocromatoză, fierul total din corp este crescut la 20-60 g (normal este de 4 g).
- Incidență mare a carcinomului hepatocelular.
- Etiologie
 - Absorbție crescută a fierului alimentar de-a lungul anilor. Pacienții cu hemocromatoză absorb doar câteva miligrame de fier peste necesarul fiziologic și astfel manifestările clinice apar adesea la vârsta de 40-60 de ani, când s-au acumulat 20-40 g de fier în exces.
 - Boala moștenită ca autosomal recesiv, asociată cu antigenele de histocompatibilitate HLA-B3, B7 și B14.
 - Gena responsabilă de boală se numește *HFE* și este localizată pe cromozomul 6. Această genă este responsabilă de reglarea hepcidinei, hormonul primar de reglare a fierului.
 - 90% dintre pacienți sunt bărbați. Femelele sunt protejate de pierderea de fier în timpul menstruației și al sarcinii.
- Patologie
 - Excesul de fier este depus în diferite țesuturi, ducând la afectarea ficatului, pancreasului, inimii, glandei pituitare și pielii.
- Caracteristici clinice
 - Prezentă la bărbați peste 40 de ani.
 - Ciroză cu hepatosplenomegalie, pierderea libidoului, atrofie testiculară, păianjeni, căderea părului corporal, icter și ascită.
 - Diabet zaharat în 30-60% din cazuri.
 - Insuficiență cardiacă și aritmii cardiace.
 - Pigmentarea pielii de culoare gri-plumb datorată excesului de melanină în părțile expuse, axilelor, inghinelor și organelor genitale („diabet bronzat”).
 - Artrita și condrocalcinoza.
 - Hipogonadismul legat de implicarea atât a glandei pituitare, cât și a organelor genitale.
 - Carcinom hepatocelular la 30% dintre pacienții cu ciroză.
 - O mare parte a pacienților este asimptomatică și identificată prin studiile de fier seric ca parte a studiilor de screening și screening-ul membrilor familiei unei persoane afectate.
- Investigații
 - Concentrația plasmatică a fierului este crescută.
 - Capacitatea de legare a fierului cu plasmă - peste 70% este saturată.
 - Saturația transferinei este crescută (>45-50%), ceea ce este foarte sensibil pentru diagnostic.
 - Nivelurile de feritine serice sunt crescute la mai mult de 300 μ g/L (de asemenea, crescute în boala hepatică alcoolică, infecția cu hepatita C, steatohepatita non-alcoolică și, de asemenea, ca reactant de fază acută în alte afecțiuni inflamatorii și

neoplazice). Nivelurile feritinei sunt mai puțin sensibile decât saturația transferinei în testele de screening pentru hemocromatoză.

- Scanarea CT arată densitatea crescută a ficatului din cauza depozitelor de fier.
- **RMN-ul** este sensibil pentru a detecta creșterea conținutului hepatic de fier.
- Biopsia hepatică arată depuneri de fier și fibroză hepatică conducând la ciroză.
- management
 - Veneseția săptămânală a 500 ml de sânge (care elimină 250 mg de fier) până când fierul seric este normal (poate dura 2 ani sau mai mult). După aceea, veneseția este continuată după cum este necesar pentru a menține feritina serică normală. Sângele prelevat poate fi folosit pentru transfuzii de rutină.
 - În cazuri rare, care nu pot tolera veneseția (din cauza bolilor cardiace severe sau a anemiei), terapia de chelare cu desferoxamină a fost utilizată cu succes în îndepărtarea fierului. Doza este de 40-80 mg/kg/zi subcutanat. Îndepărtează 10-20 mg de fier/zi.
 - Tratatamentul cirozei.
 - Tratatamentul diabetului zaharat.
 - Tratatamentul insuficienței cardiace congestive și al aritmiilor cardiace.
 - Suplimentele de vitamina C trebuie evitate, deoarece dozele farmacologice pot accelera mobilizarea fierului la un nivel care saturează transferina circulantă, rezultând o creștere a activității pro-oxidante și a radicalilor liberi.
 - Crustacea crudă trebuie evitată din cauza *Vibrio vulnificus*, o bacterie care poate provoca infecții potențial fatale și care a fost raportată la pacienții cu niveluri ridicate de fier.
 - Membrii familiei de gradul I ar trebui să fie examinați.

Q. Discutați despre etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul bolii Wilson (degenerescență hepatolenticulară).

Î. Explicați pe scurt despre inelul Kayser-Fleischer.

Etiologie

- Moștenire autosomal recesiv.
- În boala Wilson, cuprul total al corpului este crescut din cauza metabolismului anormal al cuprului.
- Există un eșec al excreției biliare a cuprului, determinând acumularea acestuia în organism.
- Boala Wilson se caracterizează prin următoarele anomalii:
 - Acumulare excesivă de cupru în organism.
 - Eșecul sintetizării ceruloplasminei.

Patologie

- Excesul de cupru este depus în diferite țesuturi, rezultând leziuni:
 - Ficat
 - Creierul (ganglionii bazali)
 - Ochi
 - Rinichi
 - Schelet.

Caracteristici clinice

- Prezintă între 5 și 30 de ani.
- Caracteristicile dominante pot fi hepatice sau neuropsihiatrice.
 - În copilărie și adolescența timpurie domină boala hepatică.
 - La sfârșitul adolescenței domină manifestările neuropsihiatrice.
- Implicarea ficatului
 - Hepatosplenomegalie asimptomatică
 - Hepatită acută
 - Insuficiență hepatică fulminantă
 - Hepatită cronică
 - Ciroză cu hipertensiune portală
- Implicarea creierului
 - Produce caracteristic manifestări neuropsihiatrice.

- Manifestări neurologice
 - Tulburări de mișcare, în special tremor de repaus și intenție.
 - Manifestările mai puțin frecvente includ spasticitatea, rigiditatea, coreea, disfagia și disartria.
- Manifestări psihiatrice
 - Tulburări de comportament bizare asemănătoare schizofreniei, psihozei maniaco-depresive și nevrozei.
- Implicarea ochilor.
 - Trăsătura caracteristică este inelele Kayser-Fleischer, datorate depunerii de cupru în membrana corneei Decemet.
 - Inel maro-verzui sau maro-auriu în jurul periferiei corneei, care apare mai întâi la periferia superioară. Cel mai bine este detectat prin examinarea cu lampă cu fantă.
 - Dispare cu tratament.
 - Inelele Kayser-Fleischer pot fi asociate cu „cataracta de floarea soarelui”.
- Alte manifestări
 - Afectarea rinichilor rezultând leziuni tubulare renale
 - Implicarea scheletului care duce la osteoporoză
 - Artropatie
 - Cardiomiopatie
 - Hemoliza.

Investigatii

- Examinarea ochilor cu lampă cu fantă pentru inelul Kayser-Fleischer.
- ale ceruloplasmei serice (mai puțin de 20 mg/dL). Nivelurile pot fi totuși normale la persoanele cu inflamație continuă, deoarece este o proteină în fază acută.
- Concentrație totală scăzută de cupru seric.
- Excreție urinară mare de cupru (mai mult de 100 pg/zi).
- Conținut ridicat de cupru hepatic (mai mult de 250 $\mu\text{g/g}$ de țesut uscat).

management

- Medicamente chelate
 - Penicila amină 1 g/zi (1-4 g/zi) pe tot parcursul vieții
 - Medicamentul alternativ este trientina diclorhidrat 1,2-2,4 g/zi.
- Acetat de zinc (echivalent cu 150 mg zinc pe zi) pentru pacienții asimptomatici sau după ameliorarea maximă cu penicil lamină sau trientină. Blochează absorbția cuprului din intestin. În plus, zincul crește nivelul de metalotioneină din celulele mucoasei intestinale, care acționează ca un ligand intracelular care leagă cuprul și îl reține până când este excretat în fecale cu celulele epiteliale descuamate. Cu toate acestea, zincul nu trebuie administrat cu penicilamină sau trientină, deoarece ambele medicamente chelează zincul.
- Pacienții cu afectare neurologică severă, care nu se ameliorează cu penicilamină sau trientină, pot fi tratați cu dimercaprol intramuscular. Un alt agent este tetratiomolibdatul care acționează prin formarea unui complex tripartit cu cupru și proteine, fie în lumenul intestinal unde previne absorbția cuprului, fie în circulație, unde face cuprul indisponibil pentru absorbția celulară.
- Transplant hepatic în insuficiența hepatică fulminantă și ciroza avansată.
- Toți frații pacientului trebuie testați pentru boala Wilson și tratați chiar dacă sunt asimptomatici.

Q. Scrieți o scurtă notă despre α -1-antitripsină.

- α -1-globulina produsă de ficat. Acesta cuprinde 90% din vârful α -1-globulinei observat la electroforeza serică. Este, de asemenea, un reactant de fază acută și este eliberat ca răspuns la inflamația acută.
- Este un inhibitor de protează (Pi) care inhibă enzimele de protează neutrofile, în special tripsina. Acest lucru previne descompunerea elastinei și a colagenului de către proteaze.
- Există trei forme de α -1-antitripsine:
 - PiM (medie)
 - PiS (lent)
 - PiZ (foarte lent)
- PiMM este fenotipul normal, în timp ce fenotipul PiZZ dă concentrații scăzute de α -1-antitripsină.
- Deficitul de α -1-antitripsină este asociat cu boli hepatice (ciroză) și boli pulmonare (emfizem).
 - La nou-născuți deficitul de α -1-AT produce icter colestatic.

- La adulți, manifestările sunt:
 - hepatită cronică
 - **Ciroza**
 - Carcinom hepatocelular și colangiocarcinom
 - Emfizem
 - Bronșita cronică
 - Altele: Paniculita, vasculita, pancreatita și glomerulonefrita.
- Diagnostic
 - Electroforeza proteinelor serice arată absența vârfului α -1-globulinei.
 - Concentrație plasmatică scăzută de α -1-AT (normal peste 150 mg/dL).
 - Globulele care conțin α -1-AT pot fi demonstrate în ficat.
- Tratatamentul
 - Abandonarea fumatului și consumul de alcool.
 - La pacienții adulți (> 18 ani) cu obstrucție a căilor respiratorii (FEV₁ între 35% și 65% din estimat), care au deficiență severă și au renunțat la fumat, administrarea intravenoasă de α -1-AT exogen derivat din plasmă umană combinată s-a dovedit a fi benefică. Nu este indicat pentru corectarea bolilor hepatice.
 - Transplant hepatic sau pulmonar.

Î. Ce este ciroza biliară? Discutați despre etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul cirozei biliare primare.

- **Ciroza biliară** este ciroza hepatică secundară obstrucției prelungite a sistemului biliar, oriunde între micile căi biliare interlobulare și papila lui Vater. Obstrucția are ca rezultat distrugerea progresivă a căilor biliare.

Ciroza biliară primară

- Apare din cauza inflamației cronice și obliterării fibroase a căilor biliare intrahepatice.

Etiologie

- Apare predominant la femei la vârsta mijlocie (decada a cincea sau a șasea).
- Datorită reacțiilor imune care duc la afectarea ficatului.

Patologie

- Inflamația cronică granulomatoasă care distruge căile biliare interlobulare are ca rezultat fibroză și ulterior ciroză hepatică și complicațiile acesteia.

Caracteristici clinice

- Pacienții asimptomatici sunt descoperiți la examene sau investigații de rutină.
- Caracteristicile cardinale sunt pruritul, hiperpigmentarea și icterul.
- De obicei, pruritul apare cu luni până la ani înainte de icter. Este mai mult noaptea.
- Implicarea ficatului
 - Prurit intens, probabil din cauza sarurilor biliare.
 - Icter progresiv, devenind ulterior intens.
 - Pacientul capătă o „culoare verde sticlă”.
 - Urme de zgârieturi și bătaie cu degetele.
 - Hepatosplenomegalie.
 - Insuficiență hepatocelulară, hipertensiune portală și ascită.
- Hipercolesterolemie
 - Xantelasme în jurul ochilor.
 - Xantoame peste articulații, tendoane, pliuri ale mâinilor, coate și genunchi.
 - Durere, furnicături și amorțeală la nivelul picioarelor și mâinilor din cauza neuropatiei periferice rezultate din infiltrarea lipidică a nervilor periferici.
- malabsorbție
 - Steatoree și diaree din malabsorbția grăsimilor.
 - Vânătași ușoare și echimoze din deficiența de vitamina K.

- „Osteodistrofie hepatică” - dureri osoase și fracturi datorate osteomalaciei și osteoporozei rezultate din sorbția malab a vitaminei D.
- Orbire nocturnă din cauza deficitului de vitamina A.
- Dermatită datorată deficitului de vitamina E.
- Boli asociate
 - Sindromul Sicca
 - Bolile tiroidiene
 - Sindrom CRST (calcinoza, fenomenul Raynaud, sclerodactilie și telangiectazie)
 - Sclerodermie,

Investigatii

- Hiperbilirubinemie de tip conjugat.
- Creșterea ușoară a transaminazelor.
- Creșterea de două până la cinci ori a fosfatazei alcaline serice.
- Creștere marcată a activității 5'-nucleotidazei serice.
- I liperlipidemie.
- Peste 90% dintre pacienți au anticorpi antimitocondriali (tip IgG) și niveluri crescute de crioproteine constând din complexe imune.
- Anticorpi antinucleari, antimusculari.
- Imunoglobuline crescute în special IgM.
- Ecografia abdominală poate arăta ganglioni limfatici.
- MRCP arată arbore biliar normal.
- Biopsia hepatică confirmă diagnosticul.

management

- Acidul ursodeoxicolic (10-15 mg/kg) îmbunătățește valorile bilirubinei și aminotransferazelor. Se pare că își exercită efectele benefice făcând compoziția bilei mai puțin toxică pentru epiteliul biliar lezat, reducând retenția acizilor biliari în hepatocite și inhibând apoptoza hepatocitelor indusă de bilă.
- Steroizii pot îmbunătăți boala biochimică și histologică, dar pot duce la osteoporoză.
- Alte terapii, cum ar fi azatioprina, colchicina, metotrexatul și ciclosporina au aratat beneficii la o minoritate de pacienți.
- Steatoreea este tratată prin limitarea aportului de grăsimi și înlocuirea trigliceridelor cu lanț lung cu trigliceride cu lanț mediu în dietă.
- Injecții lunare cu vitamina K.
- Vitamina D (calciferol 1 mg/zi) sau alfacalcidol 1 p,g/zi.
- Suplimentare cu calciu.
- Bifosfonați (de exemplu alendronat) pentru a reduce osteoporoza.
- Transplant hepatic.
- Managementul pruritului
 - Colestiramină 4-16 g/zi
 - Antihistaminice
 - Rifampicina, ondansetronul și antagoniștii opiaceelor (naloxonă și naltrexonă) au prezentat unele beneficii.

Î. Ce se înțelege prin ciroză biliară secundară?

- **Ciroza biliară secundară** rezultă din obstrucția prelungită a căilor biliare mari prin:
 - Pietre
 - Stricturi ale căilor biliare
 - Colangita sclerozantă.
- Pacienții cu tumori maligne ale căilor biliare sau pancreasului rareori supraviețuiesc suficient de mult

pentru a dezvolta ciroză biliară secundară.

- Caracteristici clinice
 - Dureri abdominale recurente în pietre.
 - Icter fluctuant în pietre.
 - Antecedente de intervenție chirurgicală abdominală în stricturi.

- Colestază cronică cu episoade de colangită ascendentă și chiar abces hepatic.
- Durere în cadranul superior drept din cauza colangitei sau colicii biliare.
- Ciroza, ascita și hipertensiunea portală sunt caracteristici tardive.
- Investigatii
 - Hiperbilirubinemie de tip conjugat.
 - Activitate seric crescută a fosfatazei alcaline.
 - Ecografia și CT de abdomen.
 - ERCP sau MRCP .
 - Biopsie hepatică.
- Tratament
 - Ameliorarea obstrucției fluxului biliar prin CPRE sau intervenție chirurgicală.
 - Antibiotice în colangita sclerozantă.

Î. Ce este ciroza cardiacă?

- Insuficiența cardiacă congestivă severă prelungită pe partea dreaptă duce la ciroză cardiacă.
- În insuficiența cardiacă dreaptă are loc transmiterea retrogradă a presiunii venoase crescute prin IVC și vena hepatică, în ficat. Acest lucru duce la congestie hepatică. Cu congestie venoasă pasivă prelungită, ficatul devine mărit, sensibil și în cele din urmă duce la ciroză. Examinarea ficatului arată un „ficat de nucșoară” (alternând zone roșii-aglomerate și pal-fibrotice).
- Caracteristici clinice
 - Simptome și semne de insuficiență cardiacă dreaptă severă.
 - Mai importantă este encefalopatia cronică cu evoluție în creștere și scădere.
- Diagnostic
 - Ficat ferm mărit cu semne de boală hepatică cronică la un pacient cu boală valvulară, pericardită constrictivă sau cor pulmonar de lungă durată (mai mult de 10 ani).
 - Ficat non-pulsatil în ciuda prezenței regurgitației tricuspidiene.
 - Biopsia hepatică confirmă diagnosticul (nu este necesară în majoritatea cazurilor).
- Tratamentul este cel al tulburării cardiovasculare de bază.

Î. Scrieți o scurtă notă despre fibroza portală non-cirotică (NCPF).

- Hipertensiunea portală non-cirotică idiopatică (INCPH) se caracterizează printr-un gradient crescut de presiune venoasă portală în absența unei cauze cunoscute de boală hepatică și tromboză a venei portă. Cauzele frecvente sunt schistozomiaza , fibroza portală non-cirotică, steatohepatita non-alcoolică, ciroza biliară primară și colangita sclerozantă primară.
- NCPF este o boală idiopatică caracterizată prin fibroză periportală și implicarea ramurilor mici și medii ale venei porte, având ca rezultat dezvoltarea hipertensiunii portale și splenomegalie, dar fără caracteristici ale insuficienței celulelor hepatice.
- Etiologiile postulate includ infecții bacteriene, expunerea la toxine (în special arsenic), anomalii imunologice și stări de hipercoagulare.
- Diagnosticul este luat în considerare la pacienții fără semne de ciroză sau obstrucție extrahepatică a venei porte.
- Boala se caracterizează prin sângerare gastrointestinală superioară, splenomegalie masivă cu anemie, menținerea funcției hepatice și prognostic benign la majoritatea pacienților.
- Dezvoltarea ascitei, icterului și encefalopatiei hepatice sunt mai puțin frecvente și pot fi observate numai după un episod de hemoragie gastrointestinală.
- În stadiile târzii, transformarea nodulară poate apărea atunci când pacientul poate dezvolta unele caracteristici de ciroză și ascită.
- Testele funcției hepatice sunt de obicei normale. Pancitopenia poate apărea din cauza hipersplenismului.
- Pe ecografie Doppler, axul splenoportal și venele hepatice patentate
- Splenoportovenografia (SPV) a evidențiat dilatarea masivă a venelor porte și splenice și prezența colateralelor.
- Histologia hepatică demonstrează menținerea arhitecturii lobulare, fibroza portală de grad variabil, scleroza și obliterarea radicalilor venei porți de dimensiuni mici și cicatricile subcapsulare cu colaps al chimului parental subiacent.
- Tratamentul este scleroterapie endoscopică sau banding pentru a preveni sângerarea variceală și intervenția chirurgicală de șunt.

Q. Discutați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul obstrucției tractului de evacuare venoasă hepatică (HVOT).

Î. Explicați pe scurt despre sindromul Budd-Chiari.

Q. Descrieți boala veno-ocluzivă sau sindromul de obstrucție sinusoidală.

- Obstrucția fluxului venos hepatic [obstrucția tractului de ieșire venoasă hepatică (HVOT)] poate apărea la următoarele niveluri:
 - Venele hepatice centrale - Boala veno-ocluzivă
 - Vene hepatice mari - sindrom Budd-Chiari
 - IVC

Sindromul Budd-Chiari

Definiție

- Sindromul Budd-Chiari se caracterizează prin obstrucția fluxului venos hepatic la orice nivel de la venele hepatice mici până la joncțiunea IVC cu atriul drept. Acest termen nu include cauzele cardiace sau pericardice ale obstrucției fluxului hepatic.
- Sindromul Budd-Chiari cuprinde o triadă de dureri abdominale, ascită și hepatomegalie cu histologie hepatică care arată distensie și pooling sinusoidală centrizonală.

Etiologie

Obstrucția venelor hepatice	obstrucție IVC
<ul style="list-style-type: none"> • Tromboza venoasă <ul style="list-style-type: none"> • Policitemia vera • Sindromul antifosfolipidic • Sarcina și perioada postpartum • Utilizarea contraceptivelor orale • Siclemie • Hemoglobinurie paroxistică nocturnă • Alte boli hipercoagulabile • Compresie (poate produce și tromboză) <ul style="list-style-type: none"> • Abces hepatic • Chistul hidatic • Leziuni cauzate de radiații • Web-uri (congenitale) 	<ul style="list-style-type: none"> • Congenital <ul style="list-style-type: none"> • Web-uri • Diafragme • Tromboză <ul style="list-style-type: none"> • Carcinom cu celule renale • hepatom • Sindrom mieloproliferativ • Vasculită <ul style="list-style-type: none"> • sindromul Behcet • Idiopat

Patologie

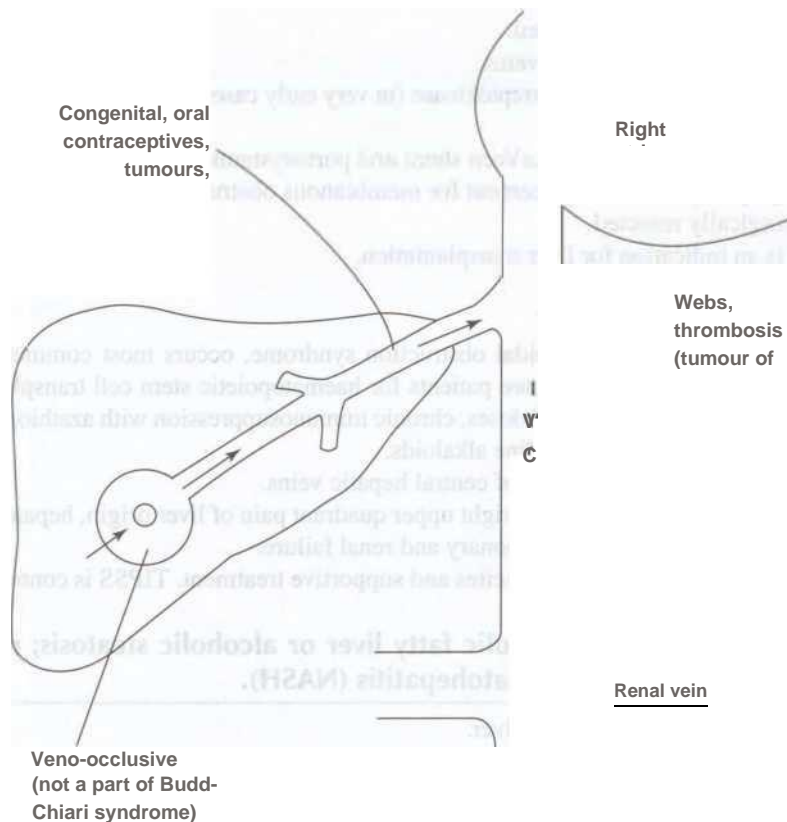
- În stadiile inițiale, ficatul prezintă dilatație venoasă centrilobulară și congestie, cu hemoragie și necroză centrală a hepatocitelor.
- În stadiile ulterioare se dezvoltă fibroza centrilobulară, iar tabloul este cel al cirozei cardiace.

Caracteristici clinice

- Forma fulminantă (sindromul Budd-Chiari fulminant).
 - Se prezintă cu insuficiență hepatică fulminantă datorată necrozei hepatice. Sunt prezente ascită și insuficiență renală.
- Forma acută (Budd-Chiari acută).
 - Se dezvoltă peste aproximativ o lună și urmează ocluzie venoasă bruscă (carcinom renal, hepatom și policitemie).
 - Prezintă dureri abdominale acute, vărsături, hepatomegalie sensibilă, ascită și icter ușor.
 - Dacă ocluzia venoasă este totală, se dezvoltă delir, comă și insuficiență hepatocelulară.
- Forma subacută (subacută Budd-Chiari)
 - Debut insidios
 - Ascita și necroza hepatică pot fi minime, deoarece sinusoidale hepatice au fost decomprimate de o circulație colaterală venoasă portală și hepatică.

• Forma cronică (Budd-Chiari cronică).

- Prezentare mai obișnuită.
- Durere în abdomen, hepatomegalie sensibilă și ascită.
- Icterul este ușor sau absent.
- Reflux hepatojugular negativ - adică presiunea asupra ficatului sau a altor părți ale abdomenului nu reușește să umple venele jugulare.
- Dezvoltarea treptată a hipertensiunii portale și a splenomegaliei.
- Lobul caudat mărit al ficatului devine palpabil.
- Obstrucția IVC se manifestă ca edem bilateral al pedalei și vene dilatate pe abdomen, flancuri și spate.
- Se poate dezvolta carcinom hepatocelular.



Factorii etiologici în sindromul Budd-Chiari

Investigatii

- Testele funcției hepatice relevă o ușoară hiperbilirubinemie, creșterea fosfatazei alcaline, scăderea albuminei serice și creșterea transaminazelor.
- Examenul lichidului ascitic arată de obicei o concentrație de proteine mai mare de 2,5 g/dL în stadiile incipiente.
- Ecografia poate arăta mărirea lobului caudat, colateralelor intrahepatice, zone ecogenice în concordanță cu ocluzia venelor hepatice și ascită.
- Ecografia Doppler poate detecta anomaliile fluxului venos cu mare precizie, iar acest lucru poate fi suficient pentru a stabili diagnosticul.
- Biopsia hepatică arată congestie centrilobulară cu fibroză.
- Venografie hepatică non-invazivă CT sau RMN.
- Venografie hepatică pentru determinarea gradului de blocare și a presiunilor cavale.

management

- Cauzele predispozante trebuie eliminate sau tratate.
- **TIPSS** poate fi util în deschiderea venelor hepatice.
- Tromboza recentă este tratată cu streptokinază endovasculară (în cazurile foarte timpurii de tromboză), urmată de heparină și warfarină.
- Ascita este tratată cu dietă săracă în sare, diuretice, șunturi LeVeen și șunturi portosistemice.
- Angioplastie percutanată cu balon și plasarea de stent pentru obstrucția membranoasă a IVC și a venei hepatice.
- Pânza congenitală poate fi rezecată chirurgical.
- Insuficiența hepatică progresivă este o indicație pentru transplantul de ficat.

Boala veno-ocluzivă

- Bolile veno-ocluzive, cunoscute și sub numele de sindrom de obstrucție sinusoidală, apar cel mai frecvent ca o complicație a regimurilor mieloablative care sunt utilizate pentru a pregăti pacienții pentru transplantul de celule stem hematopoietice. Alte cauze includ agenți chimioterapeutici în doze convenționale, imunosupresie cronică cu azatioprină sau 6-tioguanină și ingestia de ceaiuri din plante preparate cu alcaloizi de pirolizidină.
- Apare din cauza obstrucției circulatorii la nivelul venelor hepatice centrale.
- Prezintă cu creștere în greutate cu sau fără ascită, dureri în cadranul superior drept de origine hepatică, hepatomegalie și icter.
- Poate dezvolta insuficiență multiorganică, în special insuficiență pulmonară și renală.
- Managementul include controlul supraîncărcării cu lichide, ascită și tratament de susținere. TIPSS este contraindicat.

Q. Discuțați ficatul gras și cauzele acestuia; ficat gras alcoolic sau steatoză alcoolică; boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD); steatohepatită non-alcoolică (NASH).

- Ficatul gras indică prezența excesului de grăsime în ficat.

Cauzele ficatului gras**Alcool****Boală hepatică grasă non-alcoolică (NAFLD) [Steatoză non-alcoolică și steatohepatită non-alcoolică (NASH)]**

- | | |
|---|---|
| 1. Drugs <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoids • Amiodarone • Aspirin • Tetracyclines • Methotrexate • Zidovudine • Didanosine • Tamoxifene • Amiodarone | 3. Metabolic <ul style="list-style-type: none"> • Lipodistrofie • Sarcina (fiper gras acut) • Diabet |
| 2. Nutritional <ul style="list-style-type: none"> • Protein-calorie malnutrition • Total parenteral nutrition • Rapid weight loss/obesity | 4. Diverse <ul style="list-style-type: none"> • Boala inflamatorie intestinală • infecție cu HIV • sindromul Reye • Ciuperci toxice (<i>Amanita phalloides</i>) • Apnee obstructivă de somn • ciroza din copilărie indiană • Hepatita cronică C |

Steatoza alcoolică și steatohepatita

- Severitatea implicării grase este aproximativ proporțională cu durata și gradul consumului de alcool.
- Cea mai frecventă caracteristică este hepatomegalia cu sau fără sensibilitate sau disconfort.
- Ocazional, pacienții dezvoltă icter și greață.
- Mulți pacienți pot dezvolta ciroză hepatică cu complicațiile asociate acesteia.
- Caracteristicile de laborator includ creșterea ALT și a aspartat aminotransferazei (AST) cu $AST:ALT > 1$.
- Ecografia arată o creștere difuză a ecogenității în comparație cu rinichii și splina.
- La scanarea CT, infiltrarea grasă produce un ficat cu densitate scăzută în comparație cu splina.
- Tratamentul este abținerea completă de alcool și suport nutritional.

Boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD), steatoza non-alcoolică și steatohepatita non-alcoolică (NASH)

- Boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) este clasificată în două categorii: ficatul gras simplu (steatoză non-alcoolică) cu un rezultat clinic favorabil și steatohepatita non-alcoolică (NASH), care este intratabilă și progresivă.
- de risc importanți pentru dezvoltarea acestei entități sunt obezitatea, diabetul zaharat tip 2, hiperlipidemia și rezistența la insulină.
- Adipocitokinele secretate de adipocite la indivizii cu obezitate a grăsimilor viscerale sunt strâns asociate cu apariția NASH . **NASH** este considerată a fi indusă prin două etape consecutive: acumularea în exces de grăsime și necroinflamația ulterioară în ficat.
- Ficatul gras non-alcoolic este o cauză frecventă pentru teste hepatice anormale.
- Majoritatea pacienților nu prezintă simptome în momentul diagnosticării, deși unii au oboseală, stare de rău și o senzație de plinătate în partea superioară a abdomenului. Alte caracteristici pot include somnolență în timpul zilei și tulburări ale sistemului autonom. Hepatomegalia este singurul semn la majoritatea pacienților. Mulți pacienți sunt obezi.
- Pacienții cu steatoză simplă au, în general, o evoluție benignă, în timp ce mulți cu NASH prezintă progresie spre ciroză și uneori către carcinom hepatocelular. Mulți pacienți cu ciroză criptogenă sunt probabil să reprezinte cazuri de NASH nerecunoscută anterior, în special pentru că steatoza hepatică poate dispărea odată cu dezvoltarea cirozei.
- Incidența bolii coronariene a crescut la pacienții cu NASH.
- Caracteristicile de laborator includ creșterea intermitentă a ALT și AST cu $AST:ALT < 1$. Acest raport crește pe măsură ce fibroza avansează.
- Nivelurile feritinei au crescut la 20-50% dintre pacienți.
- Autoanticorpi (de exemplu, anticorpi antinucleari și anti-mușchi neted) identificați la aproape 25% dintre pacienți și pot fi asociați cu fibroză mai avansată.
- Ecografia și caracteristicile CT sunt similare cu cele ale ficatului gras alcoolic.
- Biopsia hepatică rămâne cel mai bun instrument de diagnostic pentru combaterea bolii hepatice grase . Este, de asemenea, cel mai sensibil și mai specific mijloc de a furniza informații importante de prognostic prin distingerea steatozei de **NASH** și prin determinarea stadiului fibrozei.
- Tratamentul include controlul greutateii, diabet și hiperlipidemie. Niciun medicament nu este recomandat în prezent, deși mai multe medicamente precum metforminul, pioglitazona, acidul ursodeoxicolic (UDCA), pentoxifilina și atorvastatina s-au dovedit a fi promițătoare.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul carcinomului hepatocelular (hepatomul).

- Hepatomul este cea mai frecventă malignitate primară a ficatului.
- Cel mai frecvent în Africa și Asia de Sud-Est.

Etiologie

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Infecția cronică cu VHB • Infecția cronică cu virusul hepatitei C • Aflatoxină (o toxină fungică care • Ciroza alcoolică • Ciroza biliară primară • Hemocromatoza • Obezitatea | <ul style="list-style-type: none"> • deficit de α-1 antitripsină • boala lui Wilson • Expunerea la torotrast și la arsenic • Estrogeni și androgeni • Steroizi anabolizanti • Steatohepatită non-alcoolică (NASH) • Betel quid mestecat |
|--|--|

Caracteristici clinice

- Apare de obicei la pacienții cu ciroză subiacentă.
- Simptome nespecifice cum ar fi slăbiciune, anorexie, scădere în greutate și febră.
- Hepatomegalia cu durere sau sensibilitate este cea mai frecventă prezentare (mai mult de 50%).
- Frecare sau lovitură peste ficat.
- Ascita cu tentă de sânge.

- Tulburările metabolice (caracteristici paraneoplazice) includ policitemia, hipoglicemia, hipercolesterolemia, porfiriea dobândită și hipercalcemia.
- Invazia intravasculară și creșterea în vena portă sau IVC este o caracteristică comună.

Investigatii

- Niveluri foarte ridicate de fosfatază alcalină serică.
- O creștere semnificativă ($>500 \text{ }^{\wedge}\text{g/L}$) sau o creștere a nivelului de a-fetoproteină.
- Ultrasonografia
- Scanarea CT a abdomenului (trifază) sau RMN abdomenului.
- Scanări scintigrafice hepatice.
- Angiografia arterelor hepatice evidențiază „rosuri tumorale”.
- Aspirația hepatică sau biopsia confirmă diagnosticul.

management

- Intenția curativă (leziuni 1-3 ca număr și $<5 \text{ cm}$ în dimensiune; fără metastaze; boală hepatică subiacentă compensată cu Scorul Child A) posibilă în doar 15% cazuri, deoarece majoritatea prezintă boală avansată.
 - Îndepărtarea chirurgicală (după rezecție cu succes, tumora recidivează în ficatul cirotic la aproximativ 70% dintre pacienți după 5 ani).
 - Injecție percutanată cu etanol (PEI) sau injecție percutanată cu acid acetic (PAI).
 - Termoablație percutanată cu radiofrecvență.
- Terapie paliativă
 - PEI sau injecție cu acid acetic
 - Chemoembolizare arterială transcater (TACE)
 - Embolizare arterială transcaterică
 - Termoablație percutanată cu radiofrecvență
 - Radioembolizare transarterială (TARE) cu injectare intra-arterială de ytriu-90 microsferă (^{90}Y)
 - Chimioterapia folosind sorafenib (un inhibitor al multikinazei).
- Transplantul hepatic este o opțiune în prezența unei tumori localizate și a unei boli hepatice avansate subiacente.

Î. Discutați pe scurt despre transplantul de ficat.

- Transplantul de ficat este util la un pacient cu boală hepatică în stadiu terminal sau insuficiență hepatică fulminantă.
- Supraviețuirea la 5 ani în centre bune este de până la 75%.
- Transplant hepatic ortotopic - implantarea unui organ donator după îndepărtarea organului nativ în aceeași locație anatomică. Cea mai comună formă de transplant hepatic.
- Transplant hepatic ortotopic parțial auxiliar (APOLT)
 - Este o tehnică în care o parte a ficatului nativ este îndepărtată și înlocuită cu lobul drept sau stâng al unei grefe.
 - Avantajul este că ficatul nativ este păstrat și dacă ar avea loc o regenerare hepatică suficientă, imunosupresia ar putea fi retrasă și grea hepatică ar putea fi lăsată să se atrofieze sau să fie îndepărtată chirurgical.
 - Există, totuși, mai multe condiții în care această procedură nu ar fi adecvată; cele la care ficatul nativ este deja cirotic sau unde există risc de malignitate hepatică (ex. tirozinemia, carcinom hepatocelular multicentric).
- Transplant de ficat de la donator viu - o parte din ficatul unei persoane sănătoase este îndepărtată și utilizată pentru transplant.
- Ficat bioartificial
 - Hepatocitele cultivate sunt folosite ca punte la pacienții cu insuficiență hepatică acută până când ficatul donatorului devine disponibil.
 - Au capacitatea de a elimina toxinele și de a asigura funcții sintetice ale ficatului.
 - Rezultatele sunt controversate.

Indicatii

- Insuficiență hepatică fulminantă.
- Ciroza decompensată (inclusiv sindromul hepatorenal) din orice cauză.
- Carcinom hepatocelular fără o singură leziune mai mare de 5 cm sau nu mai mult de trei leziuni, cea mai mare fiind de 3 cm sau mai mică.
- Atrezie biliară.

- Boli moștenite
 - boala lui Wilson
 - Boli de depozitare a glicogenului
 - Sindromul Crigler-Najjar tip I

- Hipercolelemie familială
- deficit de α_1 -antitripsină.

Contraindicații

- Contraindicații absolute
 - Rezultatul așteptat al transplantului este slab (de exemplu, insuficiență multisistem de organ, malignitate sau infecție extrahepatică sau extrabiliară, boală cardiacă sau pulmonară avansată, infecție cu virusul imunodeficienței umane și abuz de alcool activ sau de substanțe ilicite).
- Contraindicații relative
 - Comorbidități cu potențial de reducere a supraviețuirii (de exemplu, insuficiență renală, malignitate hepatobiliară primară > 5 cm, hemocromatoză, peritonită bacteriană spontană, vârstă mai mare de 65 de ani, sprijin social slab și incapacitatea de a respecta tratamentul imunosupresor).

Complicații

- Complicații hepatice
 - Eșecul grefei din cauza ischemiei
 - Eșecul sau obstrucția anastomozei biliare
 - Respingerea grefei
 - Icter (legat de transfuzia de sânge, eliberarea de hem din colectările de sânge, utilizarea de medicamente și agenți anestezici, leziuni ischemice datorate șocului, sepsis, hepatită, obstrucție biliară).
- Complicații non-hepatice
 - Supraîncărcare cu lichid
 - Disfuncție renală
 - Sângerare intraperitoneală
 - Infecții.

Tratament imunosupresor

- Cel mai frecvent, se folosesc corticosteroizi împreună cu tacrolimus sau ciclosporină.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul abcesului hepatic piogen (abces hepatic bacterian).

- Etiologie
 - Bacteriile ajung la ficat și provoacă abcese prin unul dintre următoarele cinci mecanisme:
 - Bacteremia venoasă portă din apendicită, diverticulită și intestin perforat.
 - Bacteremia sistemică ajunge la ficat prin artera hepatică.
 - Colangită ascendentă.
 - Extindere directă de la un focar contiguu de infecție, cum ar fi abcesul subfrenic.
 - Traumă penetrantă care introduce bacteria în ficat sau traumatism contondent care are ca rezultat un hematom hepatic care se infectează secundar.
 - Abcesele unice sunt mai frecvente în lobul drept al ficatului. Abcesele multiple sunt observate la pacienții vârstnici, de obicei din cauza colangitei ascendente.
 - Organismele comune sunt *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, streptococi anaerobi și bacteroides.
- Caracteristici clinice
 - Majoritatea au debut subacut
 - Febră cu frisoane și frisoane
 - Scădere în greutate, anorexie, greață și vărsături
 - Durere în cadrul superior drept care iriază către umărul drept
 - Durere pleuritică în piept
 - Hepatomegalie sensibilă
 - Icter ușor
 - Constatări respiratorii la baza plămânului drept (revărsat pleural, crepitații).
- Investigații
 - Leucocitoză și VSH crescut
 - Bilirubina serică ușor crescută

- Fosfatazei alcaline serice semnificativ crescute
- Albumină serică scăzută

- Hemocultura poate fi pozitivă
- Radiografia toracică arată cupola dreaptă ridicată a diafragmei, atelectazie bazilară dreaptă și pneumonie sau revărsat
- Ecografia confirmă diagnosticul
- Scanarea CT a abdomenului dacă suspiciunea clinică este puternică, dar ecografia este normală.
- Aspirația cu ac de puroi pentru sensibilitatea culturii.
- management
 - Începeți tratamentul cu o combinație de ampicilină, gentamicină și metronidazol. Ulterior, schimbați antibioticul conform rapoartelor de sensibilitate. Durata este de 4-8 săptămâni.
 - Aspirația abcesului ghidată cu ultrasunete. Indicațiile includ:
 - Dimensiunea abcesului este mare (>6 cm).
 - Abcesul lobului stâng.
 - Lipsa răspunsului după 48-72 de ore de terapie medicală.
 - Imagine ecografică care sugerează abces mare cu ruptură iminentă.
- Drenaj chirurgical pentru cei care nu răspund sau au abces multiloculat, abces cu puroi gros, abcese multiple sau abces lob stâng.

Q. Discutați diagnosticul diferențial al icterului cu durată de 3 săptămâni la o persoană în vârstă.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hepatită virală • Hepatită indusă de medicamente • Boala biliară • hepatom | <ul style="list-style-type: none"> • boala lui Weil • Ciroza hepatică • Secundare în ficat • Carcinom al capului pancreasului |
|---|---|

I. Care sunt cauzele frecvente ale hepatomegaliei cu sensibilitate (hepatomegalie sensibilă)?

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hepatită <ul style="list-style-type: none"> • Hepatită virală • Hepatită indusă de medicamente • Hepatită alcoolică • Hepatită cronică | <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă congestivă • Abces hepatic amibian • Abces hepatic piogen • Sindromul Budd-Chiari acut • Hepatom - caracteristică tardivă |
|---|---|

I. Enumerați cauzele comune ale splenomegaliei?

Cauze

Mărire ușoară (până la 5 cm)	Mărire moderată (5-8 cm)	Splenomegalie masivă (mai mult de 8 cm)
<ul style="list-style-type: none"> • Malarie • tifoidă • Endocardita infecțioasă • Tuberculoză diseminată • Hepatită virală • Infecție fungică diseminată • Septicemie • Talasemia minoră • Artrita reumatoidă • Lupus eritematos sistemic • infecție cu HIV • Insuficiență cardiacă 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciroză hepatică • Limfoame • Leucemii • Mononucleoza infecțioasă • Anemii hemolitice • Abces splenic • Amiloidoză • Hemocromatoză • Policitemia vera 	<ul style="list-style-type: none"> • Malarie cronică • Kala-azar • Leucemie mieloidă cronică • Obstrucția venei porte extrahepatice • Talasemia majoră • Mielofibroză • Metaplazia mieloidă • Leucemie cu celule păroase • boala Gaucher • boala Niemann-Pick • Sarcoidoză • Chisturi splenice

Boli ale sistemului cardiovascular

Q. Discutați diagnosticul diferențial al durerii toracice.

Cauze comune ale durerii în piept

Cardiac <ul style="list-style-type: none"> • Angina pectoris • Myocardial infarction • Mitral valve prolapse • Pericarditis • Hypertrophic cardiomyopathy • Aortic stenosis/regurgitation 	Aortic <ul style="list-style-type: none"> • Dissecting aneurysm Lung and pleura (respiratory) <ul style="list-style-type: none"> • Pleurisy • Pneumothorax • Pulmonary embolism Intra-abdominal conditions	Oesophageal <ul style="list-style-type: none"> • Reflux oesophagitis • Diffuse oesophageal spasm Musculoskeletal Hyperadrenergic state <ul style="list-style-type: none"> • Cocaine intoxication Anxiety
--	---	---

- Durerea toracică respiratorie apare cel mai frecvent din pleura parietală (inclusiv pleura diafragmatică), peretele toracic și structurile mediastinale. Parenchimul pulmonar și pleura viscerală sunt insensibile la majoritatea stimulilor dureroși. Partea periferică a diafragmei și porțiunea costală a pleurei parietale sunt inervate de nervii intercostali somatici, astfel încât durerea resimțită în aceste zone este adesea localizată la distribuția cutanată a neuronilor implicați peste peretele toracic adiacent. Porțiunea centrală a diafragmei este inervată de nervul frenic; prin urmare, iritarea diafragmei centrale se referă la vârful umărului ipsilateral sau chiar la gât.

Angina pectorală

- Durerea este de obicei retrosternală și este cauzată de efort. Este ameliorată de odihnă și nitrați sublinguali. Durerea durează rareori mai mult de 20 de minute. Caracterul durerii este strângerea, zdrobirea sau durerea. Durerea iriază de obicei către brațul stâng și mai rar către brațul drept, gât, spate, bărbie și epigastru. Adesea, durerea apare în timpul mersului în sus, după o masă grea într-o zi rece de iarnă.
- Următoarele semne fizice sunt cele ale „ischemiei miocardice”. Prezența unuia sau mai multor dintre ele în timpul unui atac de durere poate fi sugestivă.

<ul style="list-style-type: none"> • Rise in blood pressure and heart rate • Fourth heart sound • Murmur of mitral regurgitation due to papillary muscle dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> • Dyskinetic segment around the apex • Paradoxical splitting of second heart sound • Relief of pain by carotid sinus massage (Levine test)
---	--

- Investigațiile importante includ electrocardiografia, ecocardiografia, testele de efort și angiografia coronariană.

Infarctul miocardic

- O istorie a episoadelor anterioare de angină! durerea cu agravare recentă poate fi prezentă. Durerea de infarct este similară ca caracter și distribuția este similară cu angina! durere. Dar este mai severă, prelungită (durează mai mult de 20 de minute), persistând în repaus și nerăspunzând la nitrați. Pot exista vărsături, anxietate și un sentiment de moarte iminentă.
- Pot fi prezente unul sau mai multe dintre semnele fizice ale ischemiei miocardice (vezi mai sus).
- Alte semne fizice comune includ paloare, transpirație, cianoză, hipotensiune arterială, aritmii (cel mai frecvent bătăi ectopice ventriculare), pericardie! frecare, semne de insuficiență cardiacă congestivă și șoc cardiogen.
- Investigațiile importante includ electrocardiograme în serie și enzime pentru leziuni cardiace.

Prolapsul valvei mitrale

- Istoricul durerii toracice nespecifice este atipic.
- Constatările fizice includ un clic sistolic mijlociu și un suflu sistolic târziu, care variază în funcție de postură și respirație.
- Ecocardiografia poate confirma diagnosticul.

Pericardită

- Durerea pericardică este resimțită retrosternal la stânga sternului sau la umărul stâng sau drept. Durerea este agravată de respirația profundă și rotirea trunchiului. Este mai rău în poziția culcat și este ușurată stând în picioare și aplecându-se în față.
- Constatările fizice includ frecarea caracteristică pericardică și dovezi de efuziune pericardică.
- Investigațiile importante includ electrocardiografia și ecocardiografia.

Anevrism de disecție de aortă

- Debutul brusc de durere severă, ascuțită, înjunghiătoare sau lacrimală peste piept anterior, care iradiază spre spate, este istoricul obișnuit. Disecția este mai frecventă la bărbații hipertensivi.
- Constatările fizice includ asimetria pulsului brahial, carotidian sau femural, bradicardie inadecvată și un suflu diastolic precoce sau regurgitare aortică. Caracteristicile neurologice (hemipareza, parapareza etc.) se pot dezvolta din cauza afectării arterei carotide sau a arterei spinale.
- Investigațiile importante includ radiografie toracică, ecocardiografie, scanare CT și aortografie.

Pleurezie

- Poate apărea din cauza inflamației, infecției, infiltrației neoplazice sau a traumei.
- Durerea pleuritică este o durere bine localizată, care are un caracter tăietor, înjunghiător sau sfâșietor. Este adesea agravată de tuse, strănut și inspirație profundă. Cele mai frecvente zone ale durerii pleuritice sunt axilele și sub sâni.
- Semnul caracteristic este frecarea pleurală.

Pneumotorax

- Istoric de dispnee cu debut brusc și durere în piept în urma unui efort intens sau tuse. Mai frecvent la bărbații înalți, slabi și tineri.
- Caracteristicile clinice pot include cianoză, tahicardie, hipotensiune arterială și vene de gât dilatate. Examinarea sistemului respirator relevă deplasarea mediastinului (trahee și bătai de apex) pe partea opusă, mișcări reduse ale pieptului, nota de percuție hiper rezonantă, fremitus și rezonanță vocală diminuate și zgomote respiratorii reduse semnificativ la absența.
- Diagnosticul este confirmat prin radiografie toracică.

Embolie pulmonară acută

- Setarea clinică caracteristică poate fi evidentă, de exemplu, imobilizare prelungită, intervenții chirurgicale recente, antecedente de tromboembolie sau administrare de contraceptive orale.
- Examenul clinic poate evidenția sensibilitate a mușchilor gambei, tahipnee și tahicardie. Examinarea sistemului respirator poate arăta o varietate de semne fizice, cum ar fi crepitații peste zona afectată, frecare pleurală sau revărsat pleural. Examenul sistemului cardiovascular poate arăta dovezi de insuficiență ventriculară dreaptă acută, inclusiv un al treilea zgomot al inimii pe partea dreaptă, suflu de regurgitare pulmonară sau intensitate crescută a componentei pulmonare a celui de-al doilea zgomot cardiac. Cu toate acestea, examinarea poate fi complet normală.
- Investigațiile importante includ radiografia toracică, electrocardiograma, ecocardiografia, scanarea CT helicoidal și scanarea ventilației/perfuziei radionuclide.

Esofagita de reflux

- Istoria caracteristică este „arsura inimii”, resimțită ca o durere arzătoare în spatele sternului, care iradiază spre gât. Apare de obicei după mese grele și este provocată de aplecare, ridicare sau încordare. Durerea poate apărea la culcare în pat noaptea, dar ameliorată stând în picioare. Alte simptome ale refluxului gastro-esofagian sunt odinofagia și regurgitarea conținutului gastric în gură.
- Investigațiile importante includ esofagoscopia, studiile cu bariu și studiile perfuziei cu acid. Adesea, o hernie hiatală alunecătoare predisune la reflux.

Spasm esofagian difuz

- Durerea o poate imita pe cea a anginei și este uneori precipitată de exerciții fizice și ameliorată de nitrați. De obicei, durerea este legată de consumul de alimente sau băuturi. Disfagia este adesea prezentă.
- Investigațiile importante includ studii de motilitate esofagiană, studii de bariu și manometrie.

Dureri musculo-scheletale

- Cauzele frecvente ale durerilor musculo-scheletice sunt:
 - Mialgie intercostală
 - Costocondrita (sindromul Tietze)
 - Fractura coastelor (tuse, traumatism)
 - Secundare în coaste
 - Nevralgii intercostale
- Durerea este de obicei bine localizată, variabilă ca intensitate și loc, variind în funcție de postură și mișcare.
- De obicei asociat cu sensibilitate locală severă.

Condiții intra-abdominale

- Afecțiunile intra-abdominale se pot prezenta ocazional ca durere în piept. Acestea includ următoarele:
 - Pancreatită acută
 - Colecistita acută
 - Ulcer peptic perforat

Î. Oferiți o scurtă descriere a mecanismului, cauzelor, consecințelor și gestionării respirației Cheyne-Stokes.**Definiție**

- Aceasta este o formă de respirație periodică caracterizată prin perioade alternante de apnee centrală (sau hipopnee) și hiperpnee.
- Frecvența și adâncimea respirației cresc până la un maxim pe o perioadă de câteva minute, apoi scad până când respirația aproape încetează. Pacientul stă nemișcat timp de 10-20 de secunde (apnee). Apoi ciclul se repetă.

Mecanism

- Anoxemia desființează activitatea ritmică spontană a respirației. Apneea rezultată are ca rezultat acumularea de dioxid de carbon. Această hipercapnie stimulează centrul respirator rezultând hiperventilație. Hiperventilația duce la eliminarea dioxidului de carbon și duce la deprimarea centrului respirator, ducând la apnee. Ciclul se repetă.
- Apneele sunt mai severe atunci când pacientul este în decubit dorsal, deoarece congestia pulmonară se agravează la culcare, ceea ce activează receptorii aferenți prezenți în plămâni (receptorii „J”) și induce hiperventilația.

Condiții asociate cu respirația Cheyne-Stokes

- | | |
|---------------------------------|--|
| • Insuficiență cardiacă severă | • Creșterea presiunii intracraniene |
| • Uremie | • Pneumonie severă |
| • Hipoxie cronică | • Otrăvirea cu narcotice |
| • Traume cerebrale și hemoragie | • Subiecți normali care trăiesc la mare altitudine |

Consecințele

- Ciclurile alternative de hiper și hipoventilații provoacă oscilații ale tensiunii arteriale, ale ritmului cardiac și ale volumului curent. Aceasta duce la o stare de instabilitate fiziologică în sistemul cardiovascular deja stresat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC).
- Calitatea slabă a somnului duce la somnolență în timpul zilei, oboseală, scăderea calității vieții și insomnie.

management

- Tratamentul cauzei subiacente.
- La pacienții cu ICC, teofilina, acetazolamida sau benzodiazepinele au fost utilizate cu succes diferit.
- Terapie cu oxigen.
- Ventilație cu presiune pozitivă.

Î. Discutați despre abordarea unui pacient cu palpitații.

- Descrișă ca o conștientizare inconfortabilă a bătăilor inimii proprii.
- Apariția palpitațiilor nu înseamnă neapărat că este prezentă o aritmie; invers, poate apărea o aritmie fără palpitații.

Cauzele palpitațiilor

Aritmii cardiace

- Flutter/fibrilație atrială paroxistică
- Tahicardie paroxistica supraventriculară
- Contractii atriale premature
- Sindromul sinusului bolnav
- Tahicardie sinusala
- Contractii ventriculare premature
- Tahicardie ventriculară

Stări de debit cardiac ridicat

- Anemie
- Fistula arteriovenoasa
- Beriberi
- Febră
- boala lui Paget
- Sarcina
- Tireotoxicoza

Anomalii cardiace

- Mixom atrial
- Boală cardiacă congenitală (defect de sept atrial, canal arterial permeabil, defect de sept ventricular)
- Prolapsul *valvei* mitrale
- Stimulator cardiac (funcție sau eșec)
- Valvele cardiace *protetice*
- Insuficiență aortică sau mitrală

Indusă de medicamente

- Alcool (utilizare sau retragere)
- Amfetamine
- Agenți anticolinergici
- Cofeina, nicotina
- Glicozide cardiace
- Cocaină
- Epinefrină
- Nitrați

Metabolic

- Hipertiroidismul
- Hipoglicemie
- Feocromocitom

Cauze psihiatrice

- Anxietate generalizată
- Ipocondria
- Depresie majoră
- Tulburare de panică

Diverse

- Stresul emoțional
- Hiperventilația
- Sindromul premenstrual
- Intoxicația cu pește scombroid
- Activitate fizică intensă

Evaluare

- Obiectivele principale sunt:
 - Pentru a detecta și identifica prezența și natura oricărei aritmii subiacente.
 - Pentru a determina prezența bolilor de inimă organice.
 - Pentru a determina prezența cauzelor precipitante.

Istorie

Caracterul palpitațiilor

- Este util să le ceri pacienților să atingă ritmul palpitațiilor pentru a identifica regularitatea și viteza.
- O senzație de „flip-flopping” în piept este de obicei secundară unei bătăi atriale sau ventriculare premature.
- O senzație de oprire a inimii este de obicei secundară pauzei care urmează unei bătăi premature.
- Senzația de bătaie se datorează de obicei unei bătăi puternice cauzate de potențarea post-extrasistolice după o bătaie prematură.
- O senzație de fluturare rapidă în piept este de obicei secundară tahiaritmiilor supraventriculare sau ventriculare.
- O senzație de pulsații ale gâtului se poate datora tahicardiei nodale AV cauzată de contracția simultană a atriilor și ventriculilor, provocând reflux de sânge în vena cavă superioară. „Flaparea cămășii” asociată (mișcarea vizibilă a hainelor pacientului în timpul episodului) poate fi observată și în tahicardia de reintrare a nodului AV.
- O bătăi neregulate ale inimii sugerează fibrilație atrială.
- Asocierea poliuriei și a palpitațiilor poate indica tahicardie supraventriculară deoarece presiunile atriale crescute stimulează producția de peptide natriuretice.

Mod de debut și terminare

- Palpitațiile care încep și se termină brusc indică de obicei tahiaritmii atriale sau ventriculare.
- Palpitațiile care apar treptat indică de obicei etiologii benigne, cum ar fi tahicardia sinusală în timpul efortului sau anxietatea.

Factori precipitanți

- Un istoric de palpitații în timpul activității intense este adesea normal, dar palpitațiile în timpul stresului minim sugerează o patologie subiacentă, cum ar fi ischemia miocardică, insuficiența cardiacă congestivă, fibrilația atrială, anemie sau tireotoxicoza.
- Sindromul QT prelungit se poate prezenta cu palpitații în perioadele de exces de catecolamine și se poate manifesta ca tahicardie ventriculară polimorfă (TV) în aceste perioade.
- Consumul de droguri este o altă cauză majoră a palpitațiilor. Deși este posibil ca pacienții să nu ia medicamente prescrise, este esențial să-i întrebați dacă au luat remedii fără prescripție medicală (de exemplu, agenți simpaticomimetici pentru alergii sau răceli), pastile de slăbit, droguri ilicite (de exemplu, cocaină), alcool, tutun sau chiar băuturi cu cofeină sau ciocolată.

Simptome asociate

- Includeți sincopa, anxietatea, amețelile și durerea în piept.
- Sincopa este un simptom grav la pacienții cu palpitații și poate reprezenta TV sau o tahicardie supraventriculară foarte rapidă.
- Palpitațiile asociate cu anxietatea, un nod în gât, amețeli și furnicături în mâini și față sugerează tahicardie sinusală care însoțește o stare de anxietate marcată de hiperventilație.
- Palpitațiile asociate cu angina pectorală pot sugera ischemie miocardică precipitată de cererea crescută de oxigen, secundară unui ritm cardiac rapid.

Relief cu manevre vagale

- Terminarea palpitațiilor cu masaj carotidian sau alte manevre vagale (de exemplu, manevra Valsalva) poate fi eficientă la pacienții cu tahicardie supraventriculară.

Istoricul familiei

- Antecedente familiale de moarte subită cardiacă (de exemplu cardiomiopatie aritmogenă a ventriculului drept, cardiomiopatie hipertrofică, interval QT prelungit).

Examinare

- Examinarea se face adesea în perioada fără simptome.
- Semnele importante de căutat includ trăsături de anxietate (de exemplu, tremurături), semne vitale anormale, piele palidă, exoftalmie, gușă, distensie venoasă jugulară, bătăi carotidiene, scăderea creșterii carotidei, suflu, galop și clicuri, respirație șuierătoare, crepitații, edem la nivelul extremităților inferioare și sensibilitate la gambe.

Studii de laborator

- Teste ale hemoglobinei, glucozei serice, electroliților și funcției tiroidiene.
- Electrocardiograma - poate arăta bloc de ramificație, interval PR scurt, unde delta, interval QT prelungit, ischemie, mărire a camerei, infarct miocardic anterior sau alte forme de boală organică a inimii.
- Monitorizare Holter.
- Electrocardiografia la efort poate fi utilă la pacienții ale căror palpitații sunt precipitate de efort și care prezintă factori de risc pentru boala cardiacă ischemică.
- Ecocardiografie pentru evaluarea oricărei boli cardiace structurale și evaluarea funcției ventriculare stângi.
- Studii de electrofiziologie (un test invaziv al sistemului de conducere electrică al inimii) la pacienți selectați.

Q. Discutați diagnosticul diferențial al sincopei.

Sincopa (lesin)

- Cuprinde slăbiciune generalizată a mușchilor, pierderea tonusului postural, incapacitatea de a sta în picioare și pierderea conștienței.

Leșin (pre-sincopă)

- Se referă la lipsa forței cu senzația de pierdere iminentă a conștiinței.
- „Leșin” reflectă faza prodromală a „leșinului” (sincopă). Secvența simptomelor include creșterea stării de cap ușor, încheșurarea vederii care duce la întunecare, greutatea la nivelul membrelor inferioare care progresează către legănare și pierderea conștiinței.

Mecanism

- Leșinul (sincopa) este o pierdere bruscă și scurtă a conștiinței și a tonusului postural secundară hipoperfuziei creierului.
- Ischemia cerebrală se poate datora vasodilatației bruște, scăderii bruște a debitului cardiac sau ambelor simultan.

Cauze frecvente de precipitare ale sincopei

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mediu cald, baie fierbinte • După exercițiu • Starea nemișcată prelungită • Mese mari (încărcare de carbohidrați) • Scăderea volumului | <ul style="list-style-type: none"> • Ridicarea după repaus prelungit la pat • Schimbare posturală rapidă • Valsalva • Alcool • Medicamente |
|--|---|

Tipuri***Sincopa vasovagală***

- Mecanismele includ încetinirea reflexă a inimii mediată prin vag și scăderea marcată a presiunii arteriale și a rezistenței vasculare periferice.
- Cauzele includ stres emoțional, încăpere caldă supraaglomerată, durere bruscă, pierderi ușoare de sânge, anemie, febră și post.
- Caracteristicile clinice includ o „fază prodromală” caracterizată prin greață, transpirație, căscat, suferință epigastrică, tahipnee, slăbiciune și confuzie. Aceasta este urmată de leșin, paloare, răceală a mâinilor și picioarelor și, în cele din urmă, pierderea cunoștinței. Examenul fizic evidențiază tahicardie în timpul fazei prodromale și bradicardie mai târziu cu tensiune arterială scăzută și puls slab. Conștiința este recâștigată rapid, fără confuzie, dureri de cap sau simptome neurologice focale, deși oboseala este frecventă. Pot apărea convulsii dacă se previne decubitul.
- Sincopa vasovagală este frecventă la tineri.

Sincopa cardiacă

- Sincopa cardiacă se datorează unei reduceri bruște a debitului cardiac. Acest lucru poate apărea atunci când inima bate prea repede sau prea încet sau când nu bate deloc. Poate apărea și atunci când există o obstrucție a fluxului de sânge din inimă sau contractilitatea cardiacă este redusă semnificativ.
- Cauzele comune ale sincopei cardiace sunt prezentate în caseta de informații.

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Bloc cardiac complet (sindrom Stokes-Adams-Morgagni) • Tahicardii paroxistice (supraventriculare sau ventriculare) • Sindromul sinusului bolnav • Infarct miocardic acut masiv • Stenoza aortică (sincopa de efort) | <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatie hipertrofică (sincopă de efort) • Hipertensiunea pulmonară primară • Embolie pulmonară • Tromb sau mixom al valvei atriale stângi • Tetralogia lui Fallot • Sindromul QT lung • Sindromul Brugada |
|---|--|

Sincopă ortostatică (sincopă posturală)

- Acest lucru se întâmplă atunci când persoana se ridică brusc dintr-o poziție întinsă sau stă nemișcată mult timp. Mecanismul de bază este hipotensiunea posturală rezultată din pierderea reflexelor vasoconstrictoare în vasele membrelor inferioare.
- Cauzele frecvente ale hipotensiunii ortostatice sunt:
 - Fiziologic
 - Hipotensiune arterială ortostatică idiopatică
 - Medicamente, inclusiv antihipertensive

- Neuropatie diabetică și tabes dorsalis
- Hemoragie

Sincopa indusă de droguri

Vasodilatatoare/scădere de volum	Aritmogen
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ECA) • p-blocante • Blocante ale canalelor de calciu • Diuretice 	<ul style="list-style-type: none"> • Chinidină • Amiodarona • Antidepresive triciclice

Sincopa asociată cu bolile cerebrale

- Cauzată de ocluzia arterelor mari din gât.
- Activitatea fizică poate reduce și mai mult fluxul sanguin (care este deja compromis) către trunchiul cerebral, ducând la pierderea conștienței.

Cauze diverse ale sincopei

- Sincopa sinusului carotidian (sinusul carotidian hipersensibil) este frecventă la pacienții vârstnici. Urmează o formă de compresie pe sinusul carotidian, cum ar fi întoarcerea capului într-o parte, gulerul strâns sau bărbierit peste regiunea sinusului carotidian.
- Nevralgia vagală și glosofaringiană.
- Sincopa micțională este observată la pacienții vârstnici în timpul sau după micțiune, în special după ce se ridică din pat.
- Sincopa de tuse urmează paroxismelor de tuse la pacienții vârstnici cu bronșită cronică. În timpul tusei, presiunea intratoracică este crescută, ducând la scăderea întoarcerii venoase la inimă, rezultând, la rândul său, scăderea debitului cardiac. Con tracția diafragmei împiedică și mai mult întoarcerea venoasă prin compresia venei cave.
- Hiperventilație și leșin isteric.

Investigații

- Parametrii metabolici, în special zahărul din sânge, sodiu și uree
- Electrocardiogramă
- Ecocardiografie
- Monitorizare Holter (ECG ambulatoriu)
- Masaj sinusului carotidian
- Electroencefalograma
- Test de masă înclinată
- cap CT

Q. Definiți cianoza. Menționați cauzele și mecanismele cianozei centrale și periferice.

Î. Cum veți diferenția cianoza centrală de cianoza periferică?

Q. Explicați pe scurt despre cianoza diferențială.

Definiție

- Cianoza este definită ca o decolorare albastruie a pielii și a membranelor mucoase, rezultată dintr-o cantitate crescută de hemoglobină redusă (mai mult de 5 g/dL) sau de derivați de hemoglobină în sângele capilar.
- Concentrații mai mici de metaemoglobină și sulfmetaemoglobină (1,5 și, respectiv, 0,5 g/dL) pot evoca, de asemenea, cianoză.
- Cianoza este cel mai marcată în buze, paturi unghiale, urechi și eminente malare.

Tipuri de cianoză și mecanismele lor

- Cianoza poate fi împărțită în două: cianoza centrală și cianoza periferică.
- Cianoza centrală se datorează scăderii saturației arteriale în oxigen (în majoritatea cazurilor) sau prezenței unui derivat anormal al hemoglobinei (rar).
- Cianoza periferică se datorează încetinirii fluxului sanguin într-o zonă, ceea ce duce la o extracție mai mare de oxigen din sângele arterial normal saturat. Aceasta rezultă din vasoconstricție sau scăderea fluxului sanguin periferic (debit cardiac redus).

Cauze**Central cyanosis**

- Due to decreased arterial oxygen saturation
 - Cardiac causes
 - Fallot's tetralogy
 - Eisenmenger's syndrome
 - Congestive cardiac failure
 - Pulmonary causes
 - Chronic bronchitis
 - Interstitial lung disease
 - Pulmonary arteriovenous fistula
 - High altitude
 - Cirrhosis of liver
- Due to abnormal haemoglobin derivatives
 - Methaemoglobinaemia
 - Sulphaemoglobinaemia

Peripheral cyanosis

- Due to diminished peripheral blood flow resulting from reduced cardiac output
 - Mitral stenosis
 - Congestive cardiac failure
 - Shock
- Due to local vasoconstriction
 - Cold exposure
 - Raynaud's disease
 - Peripheral vascular disease

Diferențierea între cianoza centrală și periferică

Caracteristică	Cianoza centrala	Cianoza periferica
• Site	Membranele mucoase și pielea sunt ambele implicate	Membranele mucoase ale cavității bucale sau cei de sub limbă cruțați
• Limbă	Afectat	Neafectat
• Temperatura membrului	Cald	Rece
• Clubbing	Prezent (shunturi)	Absent
• Policitemie	Prezent (shunturi)	Absent
• Încălzirea locală	Rămâne cianoza	Cianoza dispare
• Respirarea oxigenului pur timp de 10 minute	Cianoza poate dispărea	Rămâne cianoza
• Studii ale gazelor din sângele arterial	Anormal	Normal

- Cianoza în insuficiența cardiacă este adesea de tip mixt din cauza atât cauzelor centrale, cât și periferice.
- „Cianoza diferențială” este cianoza care apare la membrele inferioare, dar nu și la membrele superioare. Acest lucru se întâmplă la pacienții cu ductus arteriosus permeabil cu o inversare a șuntului.
- Cianoza numai a membrilor superioare poate apărea la pacienții cu ductus arteriosus permeabil cu inversarea șuntului în combinație cu transpunerea vaselor mari.
- Cianoza membrului superior stâng și a ambelor membre inferioare (cu menținerea membrului superior drept) poate apărea la pacienții cu ductus arteriosus permeabil cu inversarea șuntului în combinație cu o coarctare preductală a aortei.
- Cianoza intermitentă în anomalia lui Ebstein.

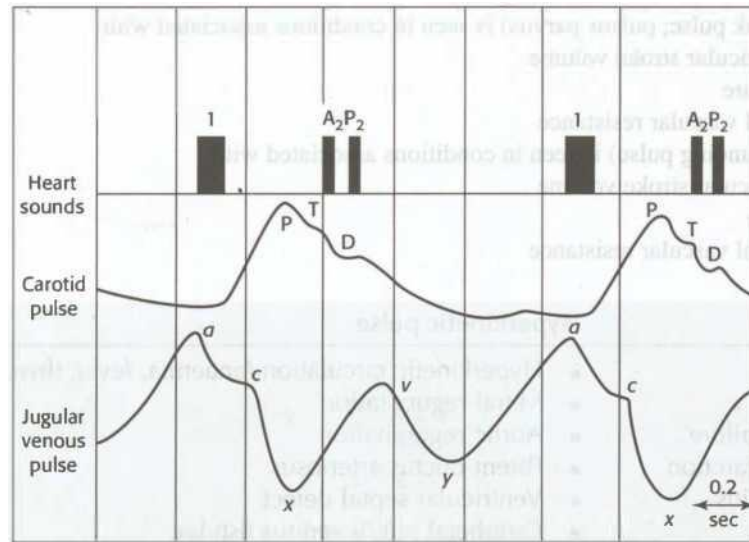
Q. Discutați valoarea clinică a examinării pulsurilor radiale și carotidiene la pat.

- Studiul pulsurilor arteriale periferice include examinarea pulsurilor radiale, brahiale, carotidiene, femurale, poplitee, tibiale posterioare și ale dorsalului pedis.
- Examinarea trebuie efectuată sub următoarele rubrici:

- | | |
|------------|----------------------------|
| • Evaluare | • Caracter sau calitate |
| • Ritm | • Starea peretelui vasului |
| • Volum | • Întârziere radiofemurală |

- Frecvența și ritmul sunt evaluate prin palparea arterei radiale.
- Volumul pulsului este cel mai bine evaluat prin palparea arterei carotide.
- Caracterul pulsului este cel mai bine evaluat prin palparea arterei carotide, cu excepția pulsului colaps, care este mai bine apreciat la artera radială.

Urmărirea pulsului arterial normal



Relationships between the hearts sounds, arterial pulse

1: Primul sunet al inimii. A2: Componenta aortică a celui de-al doilea zgomot cardiac. P₂: Componenta pulmonară a celui de-al doilea zgomot cardiac. P: Val de percuție. T: Unda mare. D: Crestătură dicrotică. a, c, x, v și y: Unde și canale ale pulsului venos jugular.

Rata

- Pulsul radial este utilizat pentru a evalua rata.
 - Normal - puls de repaus de 60-100 bătăi/minut
 - Bradicardie - frecvența pulsului de repaus mai mică de 60 de bătăi/minut
 - Tahicardie - frecvența pulsului de repaus mai mare de 100 de bătăi/minut

Bradycardia (less than 60 beats/minute)

Athletes	Anxietate
Hypothyroidism	Febră
Vasovagal syncope	Sarcina
Drugs—β-blockers	Hipertiroidismul
Heart block	Insuficiență cardiacă
Sick sinus syndrome	Tahiaritmii
Hypothermia	Medicamente - salbutamol, terbutalină

Tachycardia (more than 100 beats/minute)

Deficit puls" (deficit apex-puls)

- Definiție — Diferența dintre ritmul cardiac numărat prin auscultare și ritmul pulsului se numește deficit de puls.
- Semnificație - Deficitul de puls apare în fibrilația atrială. Poate să apară și cu mai multe bătăi premature ventriculare.

i Mecanism—Fibrilația atrială este caracterizată de cicluri de lungimi diferite de diastolă. Acest lucru are ca rezultat variația volumului vascular cerebral, unele dintre contracțiile ventriculare prea slabe și incapabile să deschidă valva aortică, dar, în același timp, multe sunt suficient de bune pentru a închide valva mitrală, producând astfel zgomote cardiace (pentru detalii suplimentare, consultați „fibrilația atrială”). În mai multe bătăi premature ventriculare, bătăile ectopice pot să nu fie conduse către artera radială, ceea ce duce la deficit de puls.

Ritm

- Pulsul radial este folosit pentru aprecierea ritmului.

Completely irregular (irregularly irregular)

- Atrial fibrillation
- Frequent extrasystoles

Otherwise regular with occasional irregularity

- Extrasystoles

Irregularity with a recurring pattern (regularly irregular)

- Sinus arrhythmia
- Pulsus bigeminus
- Pulsus trigeminus
- Partial AV blocks

Volum

- Artera carotidă este utilizată pentru a evalua volumul pulsului.
- Pulsul hipocinet (puls slab; puls parvus) este observat în condiții asociate cu:
 - Scăderea volumului vascular cerebral al ventriculului stâng
 - Presiune îngustă a pulsului
 - Creșterea rezistenței vasculare periferice
- Pulsul hipercinet (puls limită) este observat în condiții asociate cu:
 - Creșterea volumului vascular cerebral al ventriculului stâng
 - Presiune largă a pulsului
 - Scăderea rezistenței vasculare periferice

hipocinet Puls

hiperkinetic

<ul style="list-style-type: none"> • Hipovolemie • Șoc • Insuficiență cardiacă congestivă • Infarct miocardic acut • Pericardită constrictivă • Stenoza mitrală • Stenoza aortică 	<ul style="list-style-type: none"> • Circulația hipercinetică (anemie, febră, tireotoxicoză, exerciții fizice) • Insuficiență mitrală • Regurgitare aortică • Ductus arteriosus patent • Defect septal ventricular • Fistule arteriovenoase periferice • Bloc cardiac complet
--	--

Caracter sau calitate

- Artera carotidă este în general utilizată pentru a evalua caracterul pulsului, deși uneori artera radială oferă informații mai bune.

Pulsus Parvus

- Un puls hipocinet, care este de amplitudine redusă.
- Apare ca urmare a unei reduceri a volumului stroke ventricularului stâng (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă) sau a unei scăderi a presiunii arteriale sistemice.

Pulsus Tardus

- Un puls în creștere lentă, care atinge vârful târziu în sistolă.
- Văzut în stenoza aortică.

Pulsus Parvus et Tardus

- Descriere – Acesta este un puls de volum mic („parvus”) care crește lent „tardus”) până la un vârf sistolic târziu. Există un fior sistolic grosier asociat.
- Mecanism - Acesta este rezultatul obstrucției mecanice a eiecției ventriculare stângi.
- Semnificație - observată în stenoza aortică.

Puls anacrotic

- Descriere - Aceasta este o variantă a „pulsus parvus et tardus”, în care o creștătură este palpabilă la cursa ascendentă a undei de puls.
- Semnificație - Apare în stenoza aortică severă.

Puls de colaps (ciocan de ariete).

- Descriere — Acesta este un puls caracterizat printr-o cursă rapidă în sus, o cursă rapidă în jos și un volum mare.
- Mecanism — Avântul rapid în sus se datorează volumului de cursă semnificativ crescut. Coborârea rapidă sau caracterul de prăbușire se datorează a doi factori:
 - Scurgerea diastolică înapoi în ventriculul stâng.
 - Scurgere rapidă către periferie din cauza rezistenței vasculare sistemice scăzute.
- Semnificație - Pulsul colaps este observat de obicei în regurgitarea aortică. Un puls similar poate fi observat și în alte condiții.

Causes of Collapsing Pulse

Patent ductus arteriosus	Insuficiență aortică (poate să nu fie observată în insuficiența aortică acută) Stări
Ruptured sinus of Valsalva	circulatorii hipercinetice (anemie, febră, tireotoxicoză, exerciții fizice, sarcină, boala
Large arteriovenous fistulae	Paget, beriberi)
Truncus arteriosus	Insuficiență mitrală (ocazională)
	bloc cardiac complet (ocazional)

- Pulsul lui Corrigan este folosit în mare măsură pentru a descrie distensia bruscă și colapsul rapid. a pulsului carotidian, în timp ce termenul „puls de ciocan de berbec” este folosit pentru pulsul caracteristic observat în arterele periferice precum artera radială.

Bisferien Pulse

- Descriere - Acesta este un puls cu vârf dublu (două vârfuri), ambele fiind resimțite în sistolă.
- Mecanism—Acest lucru se datorează unei combinații între creșterea lentă a pulsului stenozei aortice și colapsul pulsului de regurgitare aortică.
 - Semnificație - pulsul Bisferiens este văzut în următoarele condiții:
 - Combinăție de stenoză aortică și regurgitare aortică
 - Insuficiență aortică severă
 - Cardiomiopatie hipertrofică

Pulsus dicrotic

- Descriere — Pulsul dicrotic are două unde palpabile, una în sistolă și alta în diastolă. Unda diastolică urmează creșterea dicrotică.
- Mecanism - Din cauza volumului de cursă foarte scăzut.
- Semnificație - văzut în următoarele condiții:
 - Cardiomiopatie dilatată (congestivă).
 - Deshidratare extremă
 - Insuficiență cardiacă avansată
 - Tamponadă cardiacă

Pulsus Alternans

- Descriere — Aceasta este o alternanță de ritmuri mari și mici, cu un ritm normal. Există o diferență de 10-40 mmHg în presiunea sistolică între bătăi.
- Mecanism—Pulsus alternans se datorează forței de contracție a ventriculului stâng alternând, adică ventriculul bate puternic, apoi slab, alternând unul cu celălalt.
- Semnificație - observată în insuficiența ventriculară stângă acută. Poate apărea în urma tahicardiei paroxistice.

Pulsus Bigeminus

- Descriere—Puls cu modificare regulată a amplitudinii pulsului de presiune. Acest lucru este resimțit clinic ca două bătăi urmate de o pauză, producând astfel un ritm neregulat (spre deosebire de pulsus alternans unde ritmul este regulat).
- Mecanism—Este cauzat de bătăi ectopice cuplate, adică o bătaie ectopică care urmează fiecărei bătăi obișnuite.

Pulsus Paradoxus

- Descriere—Pulsus paradoxus este caracterizat de următoarele caracteristici.
 - O scădere a tensiunii arteriale sistolice cu peste 10 mmHg în timpul inspirației.
 - Un puls radial care devine mai mic ca volum (și poate chiar să dispară) odată cu inspirația și mai mare ca volum odată cu expirația.
- Este important să rețineți următoarele puncte în legătură cu pulsus paradoxus:
 - O scădere a tensiunii arteriale sistolice cu 3-10 mmHg și o mică reducere a volumului pulsului în timpul inspirației sunt fiziologice. Pulsus paradoxus este doar o exagerare a acestui lucru și NU o inversare a acesteia.
 - „Paradoxul” în puls este că zgomotele inimii sunt încă audibile într-un moment în care nu se simte pulsul radial.
 - Cazurile ușoare de puls paradoxus nu pot modifica volumul pulsului radial, care poate părea normal. Dar măsurarea sfigmomanometrică a presiunii sistolice în timpul respirației lente va detecta o scădere de peste 10 mmHg în timpul inspirației.

Mecanismul Pulsus Paradoxus

- La oamenii normali, în timpul inspirației există o reducere a presiunii intratoracice, rezultând următoarele:
 - Acumularea sângelui în sistemul vascular pulmonar
 - Adunarea sângelui în ventriculul drept datorită revenirii venoase crescute
- Această acumulare generalizată de sânge are ca rezultat o reducere a întoarcerii venoase către atrul stâng și ventriculul stâng. Rezultatul net este o reducere a debitului cardiac rezultând o scădere a tensiunii arteriale sistolice cu 3-10 mmHg.
- În pulsus paradoxus, în timpul inspirației, volumul de sânge crescut al ventriculului drept are ca rezultat o bombare a septului interventricular în cavitatea ventriculară stângă. Aceasta are ca rezultat o reducere a volumului ventricularului stâng care duce la o reducere suplimentară a debitului cardiac. Acest lucru exagerează reducerea normală inspiratorie a tensiunii arteriale, permițându-i să depășească 10 mmHg. La pacienții cu astm bronșic sever, boală obstructivă a căilor respiratorii sau pneumotorax tensional, gradul de presiune negativă generat în timpul inspirației este exagerat. Acest lucru are ca rezultat o concentrare sporită a sângelui, provocând astfel pulsus paradoxus.

Condiții asociate cu Pulsus Paradoxus

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Pericardită constrictivă Tamponadă cardiacă Revărsat pericardic (rar) Cardiomiopatie restrictivă | <ul style="list-style-type: none"> Boala cronică obstructivă a căilor respiratorii (severă) Astm bronșic sever Pneumotorax de tensiune |
|---|---|

Paradoxul pulsului invers

- Indică creșterea inspiratorie a tensiunii arteriale
- Văzut în cardiomiopatia hipertrofică, ventilație intermitentă cu presiune pozitivă și disociere AV

Întârziere radiofemurală

- Apare în coarctarea aortei
- Evocat prin palparea simultană a arterei radiale drepte și a unei artere femurale
- Caracteristicile întârzierii radiofemorale sunt următoarele:
 - Pulsul femural este de volum mic
 - Pulsul femural apare după pulsul radial
 - Tensiunea arterială la membrele inferioare va fi mai mică decât presiunea la nivelul membrelor superioare.

F Inspirație

A/wvw

Pulsus paradoxus



Bisferiens Puls

de colaps (ciocan de ariete).

 $\frac{1}{W}$

Pulsus bigeminus

Puls anacrotic

VOZW1

Pulsus alternans

Pulsus parvus et tardus



Puls dicrotic

Puls normal

Q. Descrieți modelele de unde normale ale JVP și variațiile acestora.

Î. Cum veți diferenția pulsul venos jugular de pulsul carotidian?

Q. Descrieți pe scurt refluxul hepatojugular și testul de reflux abdominojugular.

Î. Dă o scurtă descriere a semnului lui Kussmaul.

Î. Cum se calculează presiunea venoasă centrală din presiunea venoasă jugulară?

Definiție

- Pulsul venos jugular este vârful oscilant al unei înălțimi de sânge venos din vena jugulară internă care reflectă fidel presiunea și modificările hemodinamice din partea dreaptă a inimii în toate fazele ciclului cardiac.

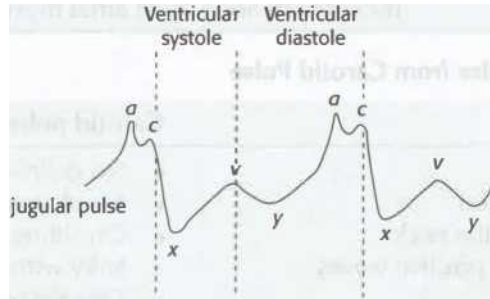
Semnificație

- Două obiective principale ale examinării pulsului venos jugular (JVP) sunt următoarele:
 - Estimarea presiunii venoase jugulare
 - Studiați forma de undă

Presiunea venoasă jugulară

- Presiunea venoasă jugulară este exprimată ca distanța verticală în centimetri între vârful coloanei venoase și unghiul sternal, indiferent de poziția corpului. În mod normal, este mai mică de 3 cm. Prin convenție, presiunea venoasă jugulară este măsurată din unghiul sternal cu pacientul înclinat la 45° .
- Presiunea venoasă centrală poate fi estimată cu precizie din presiunea venoasă jugulară. Pentru aceasta, unghiul sternal este luat ca punct de referință. Centrul atrului drept se află la 5 cm sub unghiul sternal, indiferent de poziția corpului. Presiunea venoasă centrală se calculează ca $5 + \text{presiunea venoasă jugulară}$ în centimetri (de exemplu, dacă presiunea venoasă jugulară este de 6 cm, presiunea venoasă centrală = $5 + 6 = 11$ cm de sânge).
- Cu alte cuvinte, presiunea venoasă jugulară reflectă presiunea venoasă centrală și, de asemenea, presiunea medie atrială dreaptă.

Modele de unde normale ale pulsului venos jugular



a: Con tracție atrială. **c:** Debutul contracției ventriculare. **v:** Vârful de presiune imediat înainte de deschiderea supapei tricuspide. **cx** : **x** coborâre. **vy** : **y** descendentă

- Diversele unde de pe JVP reflectă modificările fazice ale presiunii în atriu drept.
- JVP normal are trei unde pozitive, și anume, unde a, c și v și două coborâri negative și anume coborâre x și coborâre y.
- La persoanele normale, unda a este mai vizibilă decât unda v, iar coborârea x este mai proeminentă decât coborârea lor. De fapt, valul v și coborârea y nu sunt adesea vizibile la adulții sănătoși, din cauza atrului drept normal foarte compliant.

Mecanism

- Valul a se datorează contracției atriale drepte. Apare chiar înainte de primul zgomet al inimii și înainte de apariția ejeecției ventriculare (ascensiunea pulsului carotidian).
- Unda c se datorează bombarii valvei tricuspide în atriu drept și impactului arterei carotide adiacente în timpul sistolei ventriculare.
- Unda v se datorează umplerii pasive a atrului drept în timpul sistolei ventriculare.
- Coborârea x („colapsul sistolic”) se datorează relaxării atriale și deplasării în jos a valvei tricuspide în timpul sistolei. Apare în timpul sistolei și se termină chiar înainte de al doilea zgomet cardiac.
- Coborârea lor („colapsul diastolic”) se datorează deschiderii valvei tricuspide și fluxului rapid de sânge în ventriculul drept. Apare după al doilea zgomet cardiac.

Anomalii ale presiunii venoase jugulare Cauze ale presiunii venoase jugulare crescute

<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență cardiacă dreaptă (cea mai frecventă) • Regurgitarea tricuspidiană • Stenoza tricuspidiană • Embolie pulmonară • Utilizarea excesivă a lichidelor 	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardită constrictivă • Tamponadă cardiacă • Obstrucția venei cave superioare (nepulsatilă) • Nefrită acută • Ascită masivă sau revărsat pleural drept
--	---

Anomalii în forma de undă

Anomalii	Condiții
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalii ale valului a <ul style="list-style-type: none"> • Valuri mari • „tun” obișnuit a valuri • „tun” a valuri neregulate • Absenta un val • Anomalii ale undeii v <ul style="list-style-type: none"> • Unde v mari • Anomalii ale coborârii x <ul style="list-style-type: none"> • Proeminență sporită • Scăderea proeminenței • Anomalii ale coborârii y • Coborârea y rapidă <ul style="list-style-type: none"> • Coborâre lentă 	<p>Stenoza tricuspidiană, hipertensiune pulmonară, stenoza pulmonară, hipertrofie ventriculară dreaptă</p> <p>Ritmul joncțional</p> <p>Bloc cardiac complet, ectopice multiple</p> <p>Fibrilație atrială</p> <p>Regurgitare tricuspidiană, insuficiență ventriculară dreaptă</p> <p>Tamponadă cardiacă, pericardită constrictivă, defect septal atrial</p> <p>Insuficiență tricuspidiană (înlocuită cu unda cv), insuficiență ventriculară dreaptă, fibrilație atrială</p> <p>Regurgitare tricuspidiană, boală cardiacă restrictivă, inclusiv pericardită constrictivă, insuficiență cardiacă dreaptă severă</p> <p>Stenoza tricuspidiană, mixom atrial drept, tamponada cardiacă</p>

Diferențierea pulsului venos jugular de pulsul carotidian

Puls venos jugular	Pulsul carotidian
<ul style="list-style-type: none"> • Nivel superior definit • Nivelul superior scade în timpul • În poziție ridicată, apare mai jos în gât • ondulată cu două până la trei valuri pozitive • Două coborâri (x și y) • Nu este palpabil sau palpabil ca o ușoară senzație de fluturare • Obliterat prin presiune ușoară la rădăcina gâtului • Reflux hepatojugular prezent 	<ul style="list-style-type: none"> • Nu există un nivel superior definit • Nicio schimbare cu respirația • În poziție ridicată, apare mai sus în gât • Sacadat cu o singură undă • O coborâre • Bine palpabil ca o pulsație • Nu este șters de presiunea la rădăcina gâtului • Reflux hepatojugular absent

Reflux hepatojugular (testul de reflux abdominojugular)

- Procedură—Palma mâinii este plasată peste abdomen în zona periumbilicală și se aplică o presiune fermă pentru o perioadă minimă de 10 secunde, asigurându-se că pacientul nu efectuează o manevră Valsalva.
- Răspuns normal - Nivelul superior al pulsației venoase jugulare se mișcă în sus cu mai puțin de 3 cm și apoi scade chiar și atunci când presiunea este continuă.
- Test de reflux abdominojugular pozitiv - Se definește ca o creștere a JVP (mai mult de 3 cm) în timpul a 10 secunde de compresie semi-abdominală fermă, rămâne ridicată pe toată perioada compresiunii, urmată de o scădere bruscă a presiunii de 4 cm de sânge la eliberarea compresiei.
- Semnificație clinică
 - Este pozitivă în insuficiența cardiacă dreaptă precocă sau incipientă.
 - Testul de reflux abdominojugular este pozitiv în insuficiența cardiacă dreaptă, secundar presiunii crescute de umplere a inimii stângi.
 - În cazul refluxului hepatojugular, JVP tipic de regurgitare tricuspidiană poate fi provocată chiar și atunci când unda pulsului de repaus este normală.

- În timpul testării de reflux abdominojugular, nivelul superior al JVP nu se mișcă deloc în sus în obstrucția venei cave inferioare și sindromul Budd---Chiari (ocluzia venei hepatice).

Semnul lui Kussmaul

- În mod normal, există o scădere a înălțimii pulsațiilor venoase jugulare și o scădere a presiunii venoase jugulare în timpul inspirației.
- Semnul lui Kussmaul este o creștere a înălțimii pulsațiilor venoase jugulare și, prin urmare, o creștere a presiunii venoase jugulare (presiunea venoasă centrală) în timpul inspirației.
- Semnul lui Kussmaul este văzut în următoarele condiții:
 - Pericardită constrictivă
 - Cardiomiopatie restrictivă
 - Insuficiență cardiacă dreaptă severă
 - Infarct ventricular drept
 - Astm acut sever
 - Embolie pulmonară

Î. Discutați despre importanța clinică a bătăii apexului.

Q. Definiți impulsul apical și discutați anomaliile impulsului apical.

Definiție

- Bataia apexului este punctul cel mai de jos și cel mai exterior al pulsației cardiace definite.
- Cunoscut și ca „punctul de impuls maxim”.

Apex Beat normal

- Ventriculul stâng produce în mod normal bătaia apexului.
- Locul ritmului apex
 - Cu pacientul în decubit dorsal sau în poziție șezând, acesta este situat la 1 cm medial față de linia medioclaviculară sau la 9-10 cm de linia mijlocie sternală, în al cincilea spațiu intercostal stâng.
 - Cu pacientul culcat pe partea laterală stângă, bătaia apexului se poate deplasa lateral cu 1-2 cm.
- Caracteristici ale ritmului apex normal
 - Este palpabilă doar în prima jumătate a sistolei și durează mai puțin de 30% din sistolă. La palparea arterei carotide concomitent, bataia apicală nu durează mai mult decât creșterea carotidei.
 - Ridică ușor degetul care palpează.
 - Este detectabil într-un singur spațiu intercostal și are mai puțin de 3 cm în diametru.

Anomalii ale impulsului apical

- Anomalii de caracter
- Anomalii de poziție

Anomalii de caracter

- Hyperdyn ami c apex
- Apex ridicat
- Atingerea vârfului
- Apex hipocinet
- Apex dublu

Apex hiperdinamic (Apic hiperkinetic; Apex supraîncărcare de volum; Apex difuz; Apex puternic și prost susținut)

- Locul ritmului apex
 - Deplasat în jos și lateral din cauza măririi camerei rezultată din supraîncărcarea volumului
- Caracteristici ale ritmului apex hiperdinamic:
 - Împingerea apicală este mărită în amplitudine.
 - Ridică degetul în sus, dar ridicarea nu este susținută.
 - Durează mai mult de 30%, dar mai puțin de 60% din sistolă.
 - Este detectabil în mai mult de un spațiu intercostal și are mai mult de 3 cm în diametru.

- Condiții asociate cu ritmul apex hiperdinamic:

Creșterea volumului vascular cerebral al ventriculului stâng (supraîncărcare de volum)	Cardiomiopatie dilatată
<ul style="list-style-type: none"> • Regurgitare aortică • Insuficiență mitrală • Defectul septului ventricular • Ductus arteriosus patent 	Stări circulatorii hiperdinamice <ul style="list-style-type: none"> • Exercita • Tireotxicoza • Anemie severă

Heaving Apex (Apex susținut; Apex de suprasarcină de presiune; Apex puternic și susținut)

- Locul ritmului apex
 - De obicei, în poziție normală și rezultă din hipertrofia ventriculară stângă din cauza suprasolicitarii presiunii.
- Caracteristici ale ritmului apex heaving
 - Impingerea apicală este crescută în amplitudine și durată.
 - Durata împingerii este prelungită și resimțită și în a doua jumătate a sistolei.
 - Durează mai mult de 60% din sistolă.
 - Ridică degetul în sus și ridicarea este susținută.
 - Este detectabil într-un singur spațiu intercostal și are mai puțin de 3 cm în diametru.
- Condiții asociate cu bataia apexului puternic (supraîncărcare de presiune a ventriculului stâng):

<ul style="list-style-type: none"> • Stenoza aortică • Hipertensiune arterială sistemică 	<ul style="list-style-type: none"> • Coarctăția aortei • Cardiomiopatie hipertrofică
--	--

Atingând Apex

- Se datorează primului zgomot al inimii palpabil.
- Oferă o senzație de batere degetului care palpează.
- Apare în stenoza mitrală.

Apex hipocinetetic sau impuls apical absent

• Emfizem	• Obesitate	• Pericardită constrictivă	• Bătărea pericardică	• Șoc	• Mixoedem
-----------	-------------	----------------------------	-----------------------	-------	------------

Apex dublu

- Apare în cardiomiopatia hipertrofică și anevrism ventricular stâng.

Anomalii în poziție — Cauze

Mărirea cardiacă <ul style="list-style-type: none"> • Regurgitare aortică • Insuficiența mitrală 	Deplasarea cardiacă <ul style="list-style-type: none"> • Scolioză, torace în pânle 	Dextrocardie
Boli pleurale <ul style="list-style-type: none"> • Revărsat pleural • Pneumotorax • Hidropneumotorax 	Deplasarea cardiacă <ul style="list-style-type: none"> • Fibroza pulmonară 	

Î. Discuțați pe scurt despre avântul parasternal sau impulsul parasternal.

- Indică mișcarea înainte (anterior) a zonei parastemale stângi inferioare.
- Palpat cu baza sau aspectul ulnar al mâinii.
- Trei clase.
 - Gradul 1: impuls vizibil, dar nu palpabil.
 - Gradul 2: Vizibil și palpabil, dar șters cu presiune.
 - Gradul 3: vizibil și palpabil, dar nu se șterge cu presiune.
- Văzut în mărirea ventriculului drept (ca și în defectul septului atrial, defectul septului ventricular, stenoza pulmonară, hipertensiunea pulmonară) și mărirea atriului stâng.

Î. Care este mecanismul primului zgomot cardiac? Discutați despre variațiile primului zgomot cardiac.

- Primul zgomot cardiac (S₁) rezultă din închiderea valvelor mitrale și tricuspide. Are două componente:
 - Componenta mitrală (M₁) datorită închiderii valvei mitrale
 - Componenta tricuspidiană (T₁) datorită închiderii valvei tricuspide
- Componenta mitrală (M₁) este urmată de componenta tricuspidiană (T₁).
- Despicarea S₁ nu se aude de obicei, deoarece sunetul închiderii supapei tricuspide este prea slab pentru a fi auzit.
- S₁ se aude cel mai bine la vârf. Cel mai bine se aude cu diafragma stetoscopului.
- Intensitatea S₁ este determinată în primul rând de mobilitatea valvei, forța de contracție ventriculară și, cel mai important, viteza de închidere a valvei. S₁ este mai puternic atunci când debutul sistolei ventriculare găsește foliole mitrale încă larg deschise, cum ar fi în stenoza mitrală cu foliole flexibile, un interval **PR scurt**, tahicardie și debit diastolic crescut. Alternativ, un S₁ moale apare atunci când valvele AV sunt parțial închise la debutul contracției ventriculare, ca și în cazul unui interval **PR lung**, regurgitare aortică acută și scăderea debitului (debit cardiac scăzut).

Variații ale intensității primului sunet cardiac

Loud first heart sound

- Mitral stenosis
- Short P-R interval
- Hyperdynamic circulatory states
 - Exercise
 - Anaemia
 - Fever
 - Thyrotoxicosis
 - Paget's disease
 - Pregnancy
 - Beriberi
- Left atrial myxoma
- Tricuspid stenosis
- Thin chest wall

Soft first heart sound

- Mitral regurgitation
- Calcified mitral valve
- Long P-R interval
- Myocarditis
- Left ventricular failure
- Severe or acute aortic regurgitation
- Left bundle branch block
- Obesity
- Emphysema
- Pericardial effusion

Varying intensity of first heart sound

- Atrial fibrillation
- Complete AV block
- Ventricular tachycardia

Anomalii în divizarea primului zgomot cardiac

Divizarea largă a primului sunet cardiac

- Anomalia lui Ebstein
- Bloc complet de ramură dreaptă
- Bătăi ectopice din ventriculul stâng

Divizarea inversă a primului sunet cardiac

- Bloc complet de ramură stângă
- Stenoză mitrală severă
- Mixom atrial stâng
 - Stimularea ventriculară dreaptă
- Bătăie ectopică din ventriculul drept

Î. Care este mecanismul celui de-al doilea zgomot cardiac? Discutați despre variațiile ale celui de-al doilea zgomot cardiac.

- Al doilea zgomot cardiac (S₂) se datorează închiderii valvelor aortice și pulmonare. Are două componente:
 - Componenta aortică (A₂) datorită închiderii valvei aortice.
 - Componenta pulmonară (P₂) datorată închiderii valvei pulmonare.
- Componenta aortică (A₂) este urmată de componenta pulmonară (P₂).
- În mod normal, în timpul expirației, ambele valve se închid aproape simultan și, prin urmare, al doilea zgomot cardiac este unic. În timpul inspirației, valva aortică se închide devreme din cauza capacității crescute a patului vascular pulmonar, în timp ce peretele pulmonar se închide târziu din cauza creșterii volumului ventricularului drept. Aceasta are ca rezultat o divizare fiziologică inspiratorie a celui de-al doilea zgomot cardiac.
- Puterea de A₂ sau P₂ este proporțională cu presiunile respective în aortă sau artera pulmonară la debutul diastolei.

Variații în intensitatea celui de-al doilea zgomot cardiac**Componenta aortică (A₂)**

- Intensitate crescută
 - Hipertensiune arterială esențială
 - Insuficiență aortică sifilitică
 - Stări circulatorii hiperdinamice
- Scăderea intensității
 - Stenoza aortică
 - Regurgitare aortică

Componenta pulmonară (P₂)

- Intensitate crescută
 - Hipertensiune pulmonară
 - Dilatarea arterei pulmonare
- Scăderea intensității
 - Stenoza pulmonară
 - Tetralogia lui Fallot
 - Atrezie pulmonară

Anomalii în divizarea celui de-al doilea zgomot cardiac**Despărțire largă pentru mobil**

- Activare electrică întârziată al ventriculului drept:
 - Bloc de ramură dreaptă
 - Ectopic din ventriculul stâng
- Sistole ventriculare drepte prelungite
 - Stenoza pulmonară
 - Hipertensiune pulmonară
 - Embolie pulmonară masivă
- Închiderea precoce a aortei
 - Insuficiență mitrală

Divizarea inversată (paradoxală).

- Activarea electrică întârziată a ventriculului stâng:
 - Bloc de ramură stânga
 - Ectopic din ventriculul drept
- Sistole ventriculare stângi prelungite
 - Hipertensiune arterială
 - Stenoza aortică severă
 - Cardiomiopatie hipertrofică
 - Ductus arteriosus patent
 - Disfuncție ventriculară stângă severă
- Închiderea precoce a valvei pulmonare
 - Regurgitarea tricuspidiană
- Activarea electrică precoce a ventriculului drept

Despărțire fixă largă

- Defect septal atrial
- Stenoza pulmonară severă
- Insuficiență ventriculară dreaptă

Un singur zgomot al inimii

- Stenoza aortică severă (A₂ absentă sau marcat atenuată)
- Stenoza pulmonară severă (P₂ absentă sau marcat atenuată)
- Tetralogia lui Fallot

Î. Discutați despre semnificația celui de-al treilea zgomot cardiac.

- Al treilea zgomot cardiac (S₃) este produs în ventricul datorită modelului de umplere anormal. Este un sunet joase auzit la sfârșitul fazei de umplere rapidă (diastolă timpurie). Apare la 0,14-0,22 secunde după al doilea zgomot cardiac.
- Un al treilea zgomot al inimii care provine din ventriculul stâng este cunoscut sub numele de „al treilea zgomot al inimii din partea stângă”, iar cel care provine din ventriculul drept, ca „al treilea sunet al inimii din partea dreaptă”.
- S₃ se aude cel mai bine cu soneria stetoscopului.
- Pe partea stângă S₃ se aude cel mai bine în timpul expirației cu pacientul în poziția laterală stângă.
- Pe partea dreaptă S₃ se aude cel mai bine în timpul inspirației.
- Pe partea stângă S₃ poate fi fiziologic sau patologic. Pe partea dreaptă S₃ este întotdeauna patologic.

Cauzele celui de-al treilea sunet cardiac

S fiziologic ₃	Stări	S patologic pe partea	Patologic pe partea
<ul style="list-style-type: none"> • Copii • Sub 40 de ani • Sportivii • Sarcina 	<ul style="list-style-type: none"> • fistula AV • Tireotxicoza 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență ventriculară stângă • Regurgitare aortică • Insuficiență mitrală • boala cardiacă 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență ventriculară dreaptă

Î. Discutați despre semnificația celui de-al patrulea zgomot cardiac.

- Al patrulea zgomot cardiac (S_4) apare ca urmare a contracției atriale forțate („kick atrial”). Este un sunet cu tonuri joase auzit în pre-sistolă (diastolă târzie; înainte de primul zgomot cardiac). Este absent în fibrilația atrială.

- S_4 poate fi confundat cu S vărsat \hookrightarrow Presiunea fermă a diafragmei stetoscopului elimină S_4 dar nu despică S \hookrightarrow
- S_4 este întotdeauna anormal.
- Un al patrulea zgomot al inimii care provine din partea stângă este cunoscut ca „al patrulea zgomot al inimii din partea stângă”, iar cel care provine din partea dreaptă ca „al patrulea sunet al inimii din partea dreaptă”.
- S_4 pe partea stângă se aude cel mai bine în timpul expirației cu pacientul în poziția laterală stângă.
- Pe partea dreaptă S_4 se aude cel mai bine în timpul inspirației.

Cauzele celui de-al patrulea sunet cardiac

Pe partea stângă S_4

- Hipertensiune arterială sistemică
- Cardiomiopatie hipertrofică
- boală cardiacă ischemică (în special infarct miocardic acut)
- Insuficiență mitrală acută
- Anemie, tireotoxicoză și fistule AV

Pe partea dreaptă S_4

- Hipertrofia ventriculară dreaptă din cauza
 - Hipertensiune pulmonară

Î. Ce este galopul însumat?

- Apare atunci când ambele S_3 și S_4 sunt prezente la un pacient cu tahicardie.
- Din cauza scurtării diastolei, cele două sunete (S_3 și S_4) se îmbină pentru a produce un singur sunet puternic.

Q. Discuțați despre alte sunete cardiace la auscultare.

Ejectare Click

- Clicul de ejectare este un sunet ascuțit, de înaltă frecvență, care se aude imediat după S_1 . Poate apărea cu stenoza valvei aortice, stenoza valvei pulmonare precum și în dilatarea aortei ascendente și a arterei pulmonare.
- Un clic de ejeție aortică este audibil pe întregul precordiu și variază puțin în funcție de respirație. Un clic pulmonar este cel mai audibil de-a lungul marginii sternale stânga-superioare, devenind mai puternic în timpul expirației și mai puțin audibil sau absent în timpul inspirației.
- Pe măsură ce valvele devin rigide și calcificate în stenoza aortică și pulmonară, clicul de ejeție dispare.

Clic fără ejectare

- Asociat cu prolapsul valvei mitrale.
- Clicuri ascuțite, de înaltă frecvență, care apar peste vârful sau marginea sternului stâng-inferioară.
- Poate fi o constatare izolată sau poate fi urmată de suflu sistolic târziu.
- Manevre precum ghemuit mișcă un clic midsistolic spre S_2 , în timp ce stând în picioare și efectuarea manevrei Valsalva mută clicul spre S
- Clicul midsistolic apare din tensiunea bruscă asupra cordelor tendinoase sau din oprirea bruscă a prolapsului valvei mitrale în timpul sistolei ventriculare.

Sunete de valvă protetică

- O proteză cu bilă în cușcă (Starr-Edwards) emite sunete puternice de clicuri de deschidere și închidere. În cazul valvei aortice, sunetul de deschidere are aceeași sincronizare ca un sunet de ejeție (ES), iar în cazul valvei mitrale apare atunci când s-ar produce un snap de deschidere (OS). Sunetul de închidere corespunde componentei zgomotelor inimii contribuie de acea valvă, adică componenta mitrală a S_1 pentru valva mitrală și componenta aortică a S_2 pentru o valvă aortică.
- Supapele cu disc produc sunete distincte de închidere, dar de obicei nu se aude nici un sunet de deschidere.
- Supapele tisulare nu produc în mod normal sunete suplimentare.

Î. Discuțați pe scurt despre sistemul de conducere al inimii.

- Frecvența și ritmul inimii sunt controlate de nodul sinoatrial (nodul SA) situat la jonțiunea venei cave superioare și atriul drept.
- Impulsul de la nodul SA se răspândește prin musculatura atrială și în jos către nodul atrioventricular (AV) care este situat deasupra valvei tricuspide.
- Trecerea prin nodul AV este relativ lentă, explicând întârzierea fiziologică normală în depolarizarea ventriculară.

- Impulsul se deplasează apoi în jos către fasciculul lui His și prin ramurile sale (ramură dreapta și ramura stângă) până la rețeaua de fibre Purkinje care transportă impulsul către endocardul ventricular și apoi către epicard.
- Nodul SA este stimulatorul cardiac normal al inimii, deoarece are cea mai rapidă rată inerentă de descărcare. Cu toate acestea, potențiale proprietați de stimulare a ritmului există și în celulele nodului AV, pachetul de fibre His și Purkinje.

Î. Cum analizezi o electrocardiogramă?

Rata

- ECG este înregistrat în mod normal la o viteză de 25 mm/secundă astfel încât fiecare pătrat mic, adică 1 mm reprezintă 0,04 secunde.
- Frecvența atrială și ventriculară sunt calculate prin numărarea numărului de pătrate mici dintre două unde P consecutive (interval PP) și, respectiv, unde R (interval RR). Împărțirea a 1500 la intervalele PP și RR dă frecvențele atriale și, respectiv, ventriculare.
- Deși în mod normal, ambele frecvențe atriale și ventriculare sunt egale, acestea ar trebui calculate separat, deoarece pot fi diferite în bloc AV complet și tahicardie supraventriculară paroxistică (PSVT) cu bloc AV de 2 °.
- O frecvență cardiacă >100/minut este tahicardie și <60/minut este bradicardie.

Ritm

- Vedeți dacă este regulat sau neregulat. Dacă există vreo îndoială, utilizați o bucată de hârtie pentru a reprezenta trei sau patru băți consecutivi și a vedea dacă frecvența este aceeași mai departe de-a lungul ECG.
- Verificați: unda P înainte de fiecare complex QRS, intervale PR (pentru blocurile AV) și intervalul QRS (pentru blocul de ramificație).

Ritm regulat

- În ritmul sinusal, unda P precede fiecare complex QRS cu un interval PR consistent.
- În ritmul nodal sau joncțional, nicio undă P discernabilă nu precede fiecare complex QRS; complexe QRS sunt înguste și regulate cu interval RR constant.

Ritm neregulat

- În fibrilația atrială, nicio undă P vizibilă nu a precedat fiecare complex QRS; complexe QRS sunt neregulate cu intervale RR variabile.
- Ritmul neregulat cu unda P precedând fiecare QRS cu interval PR consistent este aritmia sinusală.
- Bătăi premature — După o bătaie prematură, atriile și ventriculii sunt într-o stare refractară și, prin urmare, următorul impuls sinusal așteptat este blocat. Aceasta produce o pauză cunoscută sub numele de pauză compensatorie. Se numește completă atunci când durata intervalului **RR**, inclusiv bătaia prematură este de două ori mai mare decât intervalul **RR normal**, și incompletă când este mai mică de două ori durata intervalului **RR normal**. Pauza compensatorie incompletă este o caracteristică a bătăilor premature supraventriculare, în timp ce pauza compensatorie completă este observată în bătăile ventriculare premature.

Anomalii ale ritmului neregulat

Ritm neregulat neregulat	Ritm regulat neregulat
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrilație atrială • Mai multe băți premature <ul style="list-style-type: none"> • Pauza compensatorie completă: <ul style="list-style-type: none"> - Bătăi premature ventriculare • Pauza compensatorie incompletă: 	<ul style="list-style-type: none"> • Pauza compensatorie completă: <ul style="list-style-type: none"> • Bătăi premature ventriculare • Pauza compensatorie incompletă: <ul style="list-style-type: none"> • Bătăi premature supraventriculare <p>AV de 2 ° de tip variabil</p>

- Bătăi premature supraventriculare
- Aritmie sinusala

Axă

- În general, axa derivațiilor I și aVF este utilizată pentru a calcula axa complexului QRS. Pentru aceasta, deviația netă a QRS în fiecare derivație este calculată scăzând deviația undei Q din deviația undei R (de exemplu, dacă în derivația I, unda Q măsoară trei pătrate mici și înălțimea undei R este de șase pătrate mici, deviația netă este +3).
- Axa QRS normală este de la -30 ° la +110 °.
- Deviația axei stângi (LAD) este o axă între -30 ° și -90 °.
- O axă între +110 ° și +180 ° indică deviația axei la dreapta (RAD).

Cauzele abaterii axei

Deviația axei din stânga (LAD)

- Bloc de ramură stângă
- Hemibloc anterior stâng
- Infarct miocardic
- Cardiomiopatie hipertrofică
- Hipertrofia ventriculară stângă
- Sindromul Wolff-Parkinson-White

Deviația axei din dreapta

- Hipertrofia ventriculară dreaptă
- Boală obstructivă cronică a căilor respiratorii
- Hemibloc posterior stâng

PWave

- Unda P reprezintă depolarizarea atrială. În mod normal, durata sa este $<0,1$ secunde ($<2,5$ pătrate mici) și amplitudinea sa este mai mică de 2,5 mm.
- Undele P sunt absente în fibrilația atrială și înaintea bătailor premature ventriculare.
- În mod normal, toate undele P sunt urmate de complexe QRS. În blocul AV de gradul trei, undele P nu au nicio legătură cu complexe QRS.
- Morfologia și durata undelor P sunt importante pentru a determina hipertrofia atrială stângă și dreaptă.
 - O undă P înaltă $> 2,5$ mm în amplitudine (P pulmonale) observată în mărirea atrială dreaptă.
 - O undă P largă $> 0,1$ secunde (P mitrală) observată în mărirea atrială stângă.

Interval PR

- Intervalul PR (în mod normal 0,12-0,20 secunde) reflectă conducția intra-atrială, nodal AV și His-Purkinje. Este intervalul dintre începutul undei P și începutul complexului QRS.

Anomalii în intervalul PR

Prelungirea intervalului PR (gradul I bloc AV)

- Febră reumatică (cardită)
- cardiopatie ischemică
- Efect digitalis

Interval PR scurt

- Sindromul Wolff-Parkinson-White
- Ritm nodal AV
- Tahicardie supraventriculară

Prelungirea progresivă a intervalului PR

- Blocul de gradul doi al lui Wenckebach

Complexul QRS

- Complexul QRS, reprezentând depolarizarea ventriculară, are o durată normală de 0,04-0,10 secunde.
- Unde Q anormale sunt prezente în infarctul miocardic.
- Complexele QRS largi și bizare sunt observate în ectopice ventriculare, tahicardie ventriculară și tahicardie supraventriculară cu conducere aberantă.
- Creșterea înălțimii complexelor QRS indică hipertrofie ventriculară dreaptă sau stângă.
- Hipertrofia ventriculară stângă
 - Suma undei S din derivația V₁ și unda R în derivația V₅ sau V₆ > 35 mm
 - S în V₁ > 25 mm sau R val în V₅ sau V₆ > 25 mm
 - Unda R în plumb aVL > 12 mm
 - În supraîncărcare sistolică, unde q în derivațiile I, aVL, V₅ și V₆ poate dispărea, ST devine deprimat și unda T se inversează.
 - În supraîncărcarea diastolică, undele q devin adânci în derivațiile I, aVL, V₅ și V₆, iar undele T devin înalte în V₅ - V₆.
- Hipertrofia ventriculară dreaptă
 - Abaterea axei dreapta
 - Unda R predominantă în V₁ și V₂ (raport R:S > 1) sau unde R > 5 mm în V₁
 - Suma undei R în V₁ sau V₂ și unda S în V₅ sau V₆ > 10 mm

Cauzele undelor R înalte în V 1

- | | |
|---|--|
| • Hipertrofie ventriculară dreaptă | • Dextrocardie |
| • Bloc de ramură dreaptă | • Cardiomiopatie hipertrofică |
| • Sindrom Wolff-Parkinson-White (tip A) | • Infarct miocardic al peretelui posterior |
-

Segmentul ST

- Supraviețuirea sau depresia segmentului ST este observată în boala cardiacă ischemică, cardiomiopatii, miocardită și blocuri de conducere.
- Unele medicamente precum digitala pot produce, de asemenea, depresia segmentului ST.

TWaves

- Undele T reprezintă repolarizarea ventriculară.
- Undele T inversate se întâlnesc frecvent în cazurile cu cardiopatie ischemică, blocuri de ramificație, fibrilație atrială cu frecvență ventriculară rapidă și în PSVT (datorită insuficienței coronariene relative).
- În hiperkaliemie se observă o undă T înaltă, cu vârf.

Intervalul QT

- De la începutul complexului QRS până la sfârșitul undei T
- Intervalul QT corectat (QT_c) se calculează folosind următoarea formulă:

$$QT_c = QT / \sqrt{RR}$$

- $QT_c > 0,45$ este anormal, care poate fi observat în hipokaliemie, hipocalcemie și sindromul congenital de prelungire a intervalului QT.
- QT_c prelungit poate produce torsada vârfurilor și moarte subită.
- QT_c sub 0,32 poate, de asemenea, predispuce la aritmii cardiace și moarte subită (sindrom QT scurt).

Q. Explicați utilitatea electrocardiografei.

- Electrocardiografia este utilizată în următoarele situații:
 - Ischemie și infarct miocardic
 - Aritmii cardiace
 - Defecte de conducere
 - Hipertrofia camerei (atrium sau ventricul).
 - Anomalii electrolitice (hipokaliemie, hiperkaliemie, hipocalcemie, hipercalcemie)
 - Efectele medicamentelor (digitalis)
 - Hipotermie
 - Pericardită

Q. Definiți și clasificați aritmiile cardiace.

- Orice modificare anormală a ratei sau a ritmului contracției cardiace este denumită aritmie cardiacă.

Clasificare

Tulburări de formare a impulsurilor	Tulburări ale conducerii impulsurilor
<ul style="list-style-type: none"> • Tulburări ale mecanismului sinusal <ul style="list-style-type: none"> • Tahicardie sinusala • Bradicardie sinusala • Aritmie sinusală • Perturbarea atriilor <ul style="list-style-type: none"> • Con tracție prematură atrială • Fibrilație atrială • Flutter atrial • Tahicardie paroxistică supraventriculară (PSVT) • Perturbarea nodului atrioventricular (AV). <ul style="list-style-type: none"> • Ectopice joncționale • Ritmul joncțional • Tahicardie joncțională • Perturbarea ventriculilor <ul style="list-style-type: none"> • Ectopice ventriculare • Tahicardie ventriculară • Fibrilație ventriculară (FV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Blocuri sinoatriale • Blocuri nodale AV <ul style="list-style-type: none"> • Bloc de gradul I • Bloc de gradul II <ul style="list-style-type: none"> - Bloc Wenckebach (Mobitz tip 1). - Bloc Mobitz tip II • Bloc complet sau de gradul trei • Blocuri de pachete <ul style="list-style-type: none"> • Bloc de ramură dreapta • Bloc de ramură stânga • Hemibloc anterior stâng • Hemibloc posterior stâng

Q. Explicați aritmia sinusală.

- Definiție — Aceasta este o modificare fizică a ritmului cardiac în relație cu respirația. Ritmul cardiac crește în inspirație și scade în expirație.
- Semnificație - Aceasta este cea mai frecventă aritmie. Este un fenomen normal și este o manifestare a activității nervoase autonome normale.

Î. Ce sunt bătaile ectopice (extrasistole; bătaii premature)?

Q. Descrieți ectopicele supraventriculare (ectopice atriale; bătaii premature atriale).

Q. Explicați pe scurt despre ectopicele ventriculare (extrasistole ventriculare; bătaii premature ventriculare, contracții ventriculare premature—PVC).

Bătaii ectopice (extrasistole; bătaii premature)

- Definiție – O bătaie a inimii care apare ca urmare a unui impuls care provine dintr-o zonă diferită de nodul sinoatrial (SA) este cunoscută sub numele de bătaii ectopice.
- Clasificare — Bătaile ectopice sunt clasificate în funcție de originea impulsului (focalizare ectopică).
 - supraventricular
 - Atrială (care decurge din atrium)
 - joncțională (care decurge din joncțiunea AV)
 - ventriculară
- Hemodyn a arnics - Un impuls ectopic apare în diastola. Impulsul sinusal normal (care decurge din nodul SA) care urmează unui impuls ectopic va găsi ventriculii refractari și, prin urmare, nu sunt conduși în ventriculi, rezultând o bătaie „oprită” sau „scăzută”. Acesta este responsabil pentru „pauza compensatorie”. Pauza compensatorie permite o umplere mai mare a ventriculilor și, prin urmare, bătaia ulterioară este mai puternică.
- Simptomele includ bătaii suplimentare, bătaii puternice sau bătaii ratate.
- Semnele includ neregularitatea ritmului, lipsa ritmului, ritmul de delimitare post-ectopic și valurile de tun pe JVP .

Ectopice supraventriculare (ectopice atriale; bătaii premature atriale)

- Cauze
 - Idiopatic la oamenii sănătoși
 - Anxietate
 - Excesul de cafea, ceai sau tutun
 - Boala cardiacă ischemică
 - Bolile valvulare ale inimii
- Electrocardiogramă
 - ECG arată o undă **P anormală (undă P')** care apare la începutul ciclului cardiac. Uneori, poate fi îngropat în valul T precedent. Poate fi inversat dacă sursa originii sale este aproape de nodul AV.
 - Intervalul RR care precedă și urmărește bătaia ectopică este mai puțin de două ori intervalul RR bazal, adică pauza de după ectopic nu este compensată de nebuție.
 - Cel mai adesea, complexul QRS este îngust și identic cu ritmul sinusal. Cu toate acestea, ocazional, P' este condus în mod aberant, ceea ce are ca rezultat un complex QRS larg. Aceasta trebuie diferențiată de bătaia ectopică ventriculară.
- Tratament
 - Tratamentul este cel al cauzei de bază
 - Ectopicele supraventriculare pot precipita uneori tahicardie atrială, flutter și fibrilație.

Ectopice ventriculare (extrasistole ventriculare; bătaii premature ventriculare)

Cauze

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------|
| • Idiopatică la persoanele sănătoase | • Miocardită |
| • Ceai, cafea și alcool în exces | • Toxicitate digitalică |
| • Infarct miocardic acut | • Hipokaliemie |
| • Ischemie miocardică | • Prolaps de valvă mitrală |

Electrocardiogramă

- Un PV C este caracterizat pe ECG printr-un complex QRS larg, bizar, cu o durată mai mare de 0,12 secunde și, de obicei, fără o undă P anterioară.

- Datorită repolarizării anormale, PVC este asociată cu modificări secundare ale undei T care includ lărgirea undei T și deviația undei T opusă celei a complexului QRS ectopic.
- Pauza este complet compensată astfel încât suma intervalelor RR premergătoare și următoare QRS ectopic să fie egală cu dublul intervalului **RR** sinusal normal.
- Când un PVC depolarizează ventriculii la un moment similar cu o bătaie atrială condusă, se vede o bătaie de fuziune.
- Bigernia ventriculară este prezentă atunci când o bătaie prematură ventriculară urmează fiecare bătaie sinusală.
- Trigernia ventriculară este prezentă atunci când două băți sinusurilor sunt urmate de bătaia prematură ventriculară. Astfel, fiecare a treia bătaie este o bătaie prematură ventriculară.
- Tratament
 - Tratați cauza de bază
 - În absența ischeemiei, PVC-urile singure necesită rareori vreo terapie farmacologică specifică.
 - În boala termică ischeemică, lignocaina poate fi necesară dacă PVC-urile sunt multiforme, sunt prezente cuplete (două PVC-uri consecutive) sau este prezent fenomenul R-on-T (apariția PVC-ului pe unda T precedentă).
 - Persoanele sănătoase simptomatice pot fi tratate cu [3-blocante, amiodarona, disopyr ami de sau mexiletină.

Q. Descrieți pe scurt despre tahicardii.

Î. Scrieți o scurtă notă despre tahicardiile cu complex îngust și cu complex larg.

- Tahicardiile sunt definite ca o frecvență cardiacă $> 100/\text{minut}$.
- Tahicardiile care utilizează țesutul nodal atrial sau AV ca parte a mecanismului lor (adică care apar deasupra fasciculului His) sunt cunoscute ca tahicardie supraventriculară, în timp ce cele de dedesubt ca tahicardie ventriculară.
- O altă modalitate de clasificare a tahicardiilor este tahicardiile cu complex îngust (complex QRS $< 0,12$ secunde) și tahicardiile cu complex larg (QRS $> 0,12$ secunde).
- În general, tahicardiile care provin sub nodul AV produc complexe QRS largi, în timp ce cele care provin din sau deasupra nodului AV produc complexe QRS înguste.
- Cauzele frecvente ale tahicardiilor complexe includ:
 - Tahicardie ventriculară
 - Tahicardie mediată de stimulator cardiac
 - Unele cazuri de tahicardie supraventriculară (vezi mai jos)
 - Toxicitatea anumitor medicamente (de exemplu antidepressive triciclice, difenhidramină, cocaină)
 - Ritm cardiac post-resuscitare
 - Hiperkaliemie (produce de obicei complexe largi cu bradicardie)
- Uneori, tahicardiile supraventriculare și nodale pot produce complexe **QRS lărgite** din cauza:
 - Conducție antegradă de la atri la ventriculi printr-o cale accesorie (mănunchi de Kent și altele)
 - Bloc de ramificație preexistent subiacent
 - Bloc de ramură legat de frecvență indus de tahicardie în sine
- Tahicardia cu complex larg (**durata QRS** $> 0,12$ secunde), astfel, poate fi de origine supraventriculară sau ventriculară, iar diferențierea dintre ele este importantă din punct de vedere terapeutic.
- Căutați orice dovadă de instabilitate hemodinamică înainte de a încerca să diferențiați aceste două tipuri de tahicardie.
- În evaluarea unui pacient cu o tahicardie complexă obișnuită, presupunerea operațională trebuie să fie că tahicardia este de origine ventriculară până când se dovedește contrariul.
- Criteriile ECG care sugerează o tahicardie ventriculară sunt enumerate în casetă.

- | | |
|---|--|
| • Prezența bătailor de fuziune | • Model RBBB cu |
| • Prezența disocierii | AV • Model Rsr' sau RS în derivația V1 |
| • Prezența bătailor de captură | • R/S < 1 sau model QS în V ₆ |
| • Lățimea QRS $> 0,14$ secunde dacă este prezent RBBB | • Model LBBB cu |
| sau $> 0,16$ secunde dacă LBBB este prezent | • Q în V ₆ |
| • Axa QRS $< -90^\circ$ până la $\pm 180^\circ$ | • Undă S cu creștătură în jos în V1 |
| • Concordanță precordială | • R $> 0,03$ secunde în V1 |

Bătaile de captare sunt complexe QRS rezultate din activarea ventriculară cu originea în țesutul supranodal, folosind căi de conducere electrică deasupra ventriculului. Acestea sunt prin urmare înguste și sunt similare cu un complex QRS normal.

- Bătăile de fuziune sunt complexe QRS hibride și rezultă din activarea simultană a ventriculilor prin conducere normală prin nodul AV și prin ritm ventricular. Prin urmare, ele sunt intermediare ca morfologie și lățime fie dintr-o captură, fie dintr-o bătaie ventriculară
- Concordanța precordială înseamnă că direcția QRS pe ECG în toate derivațiile precordiale este consecventă, adică toate sunt fie pozitive, fie negative. Totuși, concordanța precordială pozitivă poate apărea și în timpul tahicardiei supraventriculare cu conducere aberantă. Concordanța precordială negativă indică aproape întotdeauna tahicardie ventriculară.
- După terminarea tahicardiei, ECG-ul trebuie analizat în timpul ritmului sinusal pentru orice semne de prelungire a intervalului QT, fenotip Brugada, boală cardiacă ischemică, preexcitație sau cardiomiopatie subiacentă; toate aceste caracteristici cresc probabilitatea de apariție a aritmiilor care pun viața în pericol.

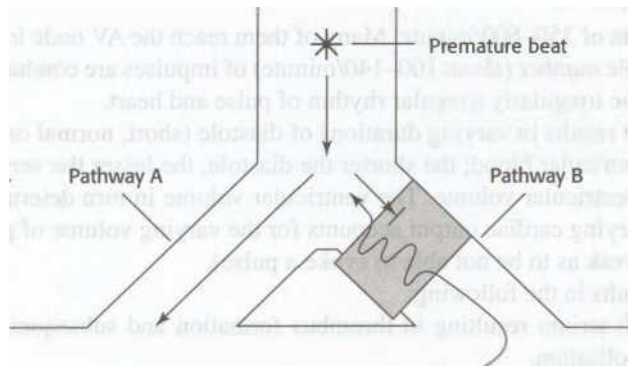
Î. Ce înțelegeți prin termenul de tahicardie supraventriculară? Numiți diferite tahicardii supraventriculare.

Î. Ce înțelegeți prin termenul de aritmii de „reintrare”.

- Tahicardia supraventriculară se referă la o aritmie având trei sau mai multe complexe la viteze care depășesc 100 bătăi/minut și care are originea deasupra ventriculului (adică fie în nodul SA, atriul sau în joncțiunea AV).
- Tahicardia supraventriculară include următoarele afecțiuni:
 - Tahicardie sinusala
 - Fibrilație atrială
 - Flutter atrial
 - Tahicardie atrială multifocală
 - Tahicardie paroxistică supraventriculară (PSVT)
 - Sindromul Wolff-Parkinson-White
 - Tahicardie joncțională

Reintrare

- Cel mai frecvent mecanism al aritmiilor este reintrarea. Acest lucru este valabil mai ales pentru PSVT.
- Reintrarea necesită prezența a două căi electrofiziologice distincte în jurul unui miez izolat (de exemplu, inelul valvei AV).
- În PSVT, reintrarea are loc datorită prezenței unei conexiuni electrice suplimentare între atriu și ventricul (de exemplu, mănunchiul Kent) sau în nodul AV însuși (vezi figura de mai jos).
- În ritmurile de reintrare, impulsul electric se poate ciclul și recicla în mod repetitiv.



La reintrare, semnalele electrice generate dintr-o bătaie prematură cronometrată corespunzător găsesc calea B încă în perioada refractară absolută, rezultând blocarea conducerii în acest membru al circuitului. Între timp, conducerea pe calea A continuă nestingherită. Recuperarea ulterioară a căii B permite semnalelor electrice să fie conduse înapoi (sau retrograde), având ca rezultat reactivarea căii A și propagarea circuitului de reintrare.

Q. Descrieți tahicardia sinusală.

Se caracterizează printr-o frecvență mai mare de 100/minut și unde P normale, interval PR și complexe QRS. Dacă apar blocuri dependente de frecvență sau este prezentă o cale accesorie, pot apărea complexe QRS lărgite.

- Se observă de obicei la pacienții cu anemie, tireotxicoză, embolie, insuficiență cardiacă congestivă și șoc.
- Tratament
 - Identificați cauza de bază și corectați-o.
 - Folosiți [3-blocante dacă frecvența rapidă produce ischemie miocardică.

Q. Discutați etiologia, fiziopatologia, caracteristicile clinice, complicațiile și managementul fibrilației atriale.

Definiție

- Aceasta este o aritmie în care atriile sunt dezorganizate și focarele atriale multiple declanșează impulsuri cu o rată de 350-600/minut. Nu există contracție atrială, ci doar fibrilație. Ventriculii răspund la intervale neregulate, de obicei cu o rată de 100--140/minut.
- Fibrilatia atriala poate fi paroxistica, persistenta sau permanenta.
 - Fibrilația atrială paroxistică înseamnă că episoadele se termină fără intervenție în mai puțin de 7 zile.
 - Fibrilația atrială persistentă înseamnă că episoadele durează mai mult de 7 zile sau necesită o intervenție, cum ar fi cardioversia . pentru a restabili ritmul sinusal.
 - Fibrilația atrială permanentă înseamnă că aritmia este continuă și că intervențiile de restabilire a ritmului sinusal fie au eșuat, fie nu au fost încercate.

Etiologie

- Boală cardiacă reumatică (în special boala valvulară mitrală)
- Boala cardiacă ischemică (în special infarct miocardic acut)
- Hipertensiune arterială
- Tireotxicoza
- Boli cardiace congenitale (în special defect septal atrial)
- Cardiomiopatie
- Boli pericardice
- Alte cauze rare—alcool, embolie pulmonară, exerciții fizice, boală sinoatrială, boli pulmonare cronice, electrocutare.
- Termenul „fibrilație atrială singură” descrie fibrilația atrială la pacienții vârstnici fără boală cardiacă subiacentă. Cu toate acestea, în prezent, nu este utilizat. În schimb, termenul „fibrilație atrială non-valvulară” este folosit atunci când apare în absența stenozei mitrale reumatice, a unei valve cardiace mecanice sau bioprotetice sau a reparării valvei mitrale.

Fiziopatologia și Hemodinamica

- Atria declanșează impulsurile cu o rată de 350-600/minut. Multe dintre ele ajung la nodul AV în perioada sa refractară și astfel nu sunt conduse. Cu toate acestea, un număr variabil (aproximativ 100-140/minut) de impulsuri sunt conduse către ventriculi la intervale neregulate. Acest lucru explică ritmul neregulat al pulsului și inimii.
- Ritmul neregulat al inimii duce la durate variate de diastolă (scurtă, normală sau lungă). Durata diastolei determină volumul sângelui ventricular; cu cât diastola este mai scurtă, cu atât volumul ventricular este mai mic, iar cu cât diastola este mai lungă, cu atât volumul ventricular este mai mare. Volumul ventricular determină, la rândul său, debitul cardiac, care, prin urmare, continuă să varieze. Acest debit cardiac variabil explică volumul variabil al pulsului și deficitul de puls (sistole ven triculare care sunt atât de slabe încât nu pot evoca un puls).
- Lipsa contracției atriale duce la următoarele:
 - Staza sângelui în atrii stâng care are ca rezultat formarea de trombi și dislocarea ulterioară a trombului care duce la embolizare sistemică.
 - Dispariția *unei* unde din JVP (unde se datorează contracției atriale).
 - Dispariția unui al patrulea zgomot cardiac dacă era deja prezent (S 4 se datorează contracției atriale).
 - În unele cazuri, dispariția accentuării pre-sistolice a suflului diastolic mijlociu al stenozei mitrale (contracția atrială poate contribui la PSA).
 - Pierderea „efectului de amplificare atrial” (contracție atrială în presistolă) care duce la precipitarea sau agravarea insuficienței cardiace.
- Cardiomiopatia legată de tahicardie la pacienții cu control slab al frecvenței poate deprimă și mai mult funcția cardiacă.

Riscul de accident vascular cerebral în fibrilația atrială

- La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară riscul mediu anual de tromboembolism arterial, inclusiv accident vascular cerebral, este de 5%, iar riscul este mai mare la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.

- A fost elaborat un indice de risc (CHA₂DS₂-VASc) pentru a determina riscul de accident vascular cerebral datorat tromboembolismului la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară.

Factorul de risc	Scor
• Insuficiență cardiacă congestivă	1
• Hipertensiune arterială	1
• Vârsta ≥75 ani	2
• Diabet zaharat	1
• Istoricul accidentului vascular cerebral	2
• Boală vasculară (MI anterior, boala arterelor periferice)	1
• Vârsta 65-74 ani	1
• Categorie de sex (feminin)	1

- CHA₂DS₂-VASc de 9 prezice o rată a accidentelor vasculare cerebrale de 15,2% pe an.
- Agenții antitrombotici precum warfarina sunt recomandați pentru CHA₂DS₂ - scor VASc ≥2.
- În plus, demonstrarea ecocardiografică a trombului intraauricular sau a atriului stâng mărit indică, de asemenea, un risc crescut de embolie.

Simptome

- Simptomele obișnuite includ palpitații, oboseală, sincopă, angină și simptome de insuficiență cardiacă și tromboembolism.

Semne

- Semnele cardinale ale fibrilației atriale sunt următoarele:

- | | |
|---|---|
| • Puls neregulat neregulat | • Absența unei unde pe JVP |
| • Volume variabile de puls | • Dispariția PSA al suflului diastolic mijlociu al stenoză mitrală (SM) în unele cazuri |
| • Deficit de puls (deficit apex-puls) | • Dispariția celui de-al patrulea zgomot cardiac |
| • Intensitate variabilă a primului zgomot cardiac | • Hipotensiune arterială |

Electrocardiogramă

- Un ritm neregulat de neregulat al complexelor QRS
- Unde P absente
- Unde mici, neregulate (unde fibrilare) cu o rată de 350-600/minut, care sunt greu de văzut pe ECG (fibrilație atrială fină)
- La rate mai mici de 150-300, se văd unde fibrilare grosiere (fibrilație atrială grosieră)

Notă: Pacienții cu fibrilație atrială și toxicitate la digoxină pot avea intervale RR regulate din cauza dezvoltării blocului AV și a ritmului de joncțiune; Undele P sunt absente.

Diagnostic diferențial

- Flutter atrial cu bloc variabil: în ECG se observă unde proeminente din dinte de ferăstrău la rate mai mici de 250-350/minut.
- Tahicardie atrială cu bloc variabil: Frecvența atrială este de aproximativ 150/minut, ceea ce este obișnuit, dar conducerea către ventriculi nu este regulată producând puls neregulat.
- Tahicardia atrială multifocală și stimulatorul cardiac atrial rătăcitor pot avea ambele răspunsuri ventriculare neregulate; Sunt prezente unde P cu morfologie diferită.

Complicații

- | | |
|---|---|
| • Sincopă | • Angina pectorală |
| • Tromboembolism | • Hipotensiune arterială |
| • Precipitarea/agravarea insuficienței cardiace | • Precipitarea edemului pulmonar în stenoza mitrală |

Tratament

Obiectivele managementului

- I Stabilizare hemodinamică
- Controlul frecvenței ventriculare

- Restabilirea ritmului sinusal
 - Prevenirea complicațiilor embolice
 - Tratamentul cauzei subiacente
1. Dacă starea clinică a pacientului este sever compromisă (prezența hipotensiunii arteriale, angină, sincopă, edem pulmonar sau senzorial alterat), cardioversia DC sincronizată începând de la 100 J (sau 50 J folosind cardioversoare bifazice) este tratamentul de elecție.
 2. Dacă starea clinică a pacientului nu este grav compromisă, tratamentul se face în două etape:
 - Încetinirea ritmului ventricular cu verapamil, diltiazem, propranolol, esmolol sau digoxină. Scopul este de a atinge o frecvență ventriculară mai mică de 100/minut. Controlul frecvenței ventriculare crește debitul cardiac, scade cererea metabolică a inimii și evită efectele secundare potențial periculoase ale medicamentelor pentru controlul ritmului. Dozele diferitelor medicamente sunt:

Diltiazem: 10 mg intravenos timp de 2 minute; repetați aceeași doză în 15 minute dacă este necesar; începe o perfuzie cu 10-15 mg/oră pentru a menține rata ventriculară sub 100/minut.

 - Verapamil: 5-10 mg intravenos timp de 2 minute; repetați în 30 de minute dacă este necesar.
 - Propranolol: 1 mg intravenos timp de 2 minute; repetați la fiecare 5 minute până la maximum 5 mg.
 - Digoxină: 0,25-0,5 mg intravenos, apoi 0,25 mg după 4-6 ore și o altă doză după alte 12 ore. Efectul maxim nu a fost observat de ore întregi și, prin urmare, este mai puțin utilizat în prezent.

Amiodarona: 150 mg timp de 10 minute, urmat de 1 mg/minut timp de 6 ore și apoi 0,5 mg/minut pentru următoarele 18 ore. Medicament de elecție la pacienții stabili cu fracțiuni de ejeție cunoscute mai mici de 40%. Mai puțin probabil să producă scăderea tensiunii arteriale în comparație cu alte medicamente. Cu toate acestea, poate converti fibrilația atrială într-un ritm normal care poate duce la embolie. Efectele adverse ale amiodaronei includ următoarele:

 - Toxicitate hepatică caracterizată prin hepatită care poate evolua spre ciroză.
 - Toxicitatea pulmonară se poate dezvolta în decurs de 6 săptămâni sau după ani de terapie și cel mai adesea se manifestă prin tuse și dispnee
 - Disfuncție tiroidiană (hipotiroidism, hipertiroidism)
 - Sensibilitatea la soare
 - Simptome oculare
 - Conversia ritmului în ritm sinusal normal

Cardioversie farmacologică la ritm sinusal cu chinidină, ibutilidă, flecainidă, propafenonă sau amiodaronă . Doza de amiodarona 5-7 mg/kg intravenos timp de 1 ora urmată de 1,2-1,8 g/24 ore perfuzie.

Dacă cardioversia medicală eșuează, cardioversia electrică se efectuează după 3 săptămâni de terapie cu warfarină care se continuă încă 4 săptămâni după cardioversie.

Anticoagularea este recomandată la astfel de pacienți (vezi mai jos).
 3. Dacă ritmul sinusal este restabilit prin cardioversie electrică sau farmacologică, se pot utiliza amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenonă sau sotalolul pentru a preveni recidiva. Dronedarona, deși are un profil de siguranță mai bun în comparație cu amiodarona , nu ar trebui utilizată pentru a controla rata la pacienții cu fibrilație atrială permanentă sau la cei cu insuficiență cardiacă, deoarece crește riscul de accident vascular cerebral, infarct miocardic și deces.
 4. La pacienții la care cardioversia nu are succes sau la care fibrilația atrială este probabil să reapară, tratamentul constă în următoarele:
 - Permițând pacientului să rămână în fibrilație atrială, dar să reducă frecvența ventriculară prin digitalice, diltiazem, verapamil sau propranolol. Scopul este de a atinge o frecvență cardiacă în repaus de 80/minut.
 - Anticoagulare cronică
 5. Terapia antitrombotică:
 - Cardioversia medicală sau electrică precoce poate fi efectuată fără terapie anticoagulantă prealabilă atunci când fibrilația atrială a fost prezentă de mai puțin de 48 de ore.
 - Dacă durata fibrilației atriale depășește 48 de ore sau este necunoscută, trebuie efectuată o ecocardiografie transesofagiană pentru a exclude un tromb atrial. Dacă nu se observă trombi atriali, se administrează heparină înainte de cardioversie (dacă este planificată conversia la ritm sinusal), care este urmată de warfarină timp de 4 săptămâni.
 - Dacă la ecocardiografie se observă trombi atriali, cardioversia trebuie amânată și se administrează anticoagularea cu warfarină timp de 3 săptămâni înainte de cardioversie. Warfarina se continuă încă 4 săptămâni după cardioversie.
 - Dacă cardioversia nu are succes și pacientul rămâne în fibrilație atrială sau cardioversia nu este planificată, se recomandă terapia pe termen lung cu warfarină dacă scorul CHA₂DS₂ - VASc >2 sau pacientul are antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu.

- Astfel, anticoagulatele sunt necesare în toate cele trei tipuri de fibrilație atrială, adică paroxistică, persistentă și permanentă.
 - Anticoagulatele includ warfarina, dabigatranul (un inhibitor direct al trombinei) sau apixaban (un inhibitor direct al factorului Xa).
 - Cu warfarină, INR-ul trebuie menținut între 2,0 și 3,0 (între 2,5 și 3,5 dacă este prezentă leziunea valvulară subiacentă).
6. Aspirină:
- Aspirina 325 mg/zi poate fi utilizată ca alternativă la warfarină în următoarele situații:
Contraindicație/alergie la warfarină; sau
Vârsta <75 ani fără accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu; și fără hipertensiune arterială, diabet sau insuficiență cardiacă.
7. Cazurile refractare sunt tratate cu stimulatoare cardiace antitahicardice sau inducerea blocului cardiac complet prin ablația fasciculului de His urmată de implantarea unui stimulator cardiac permanent.

Notă: Strategiile de control al frecvenței susțin încetinirea din punct de vedere medical a răspunsului ventricular la atriul fibrilator și utilizarea anticoagulării pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral. Pe de altă parte, strategiile de control al ritmului implică conversia medicală sau electrică în ritm sinusal pentru a îmbunătăți hemodinamica și simptomele și, teoretic, pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral. Cu toate acestea, datele disponibile sugerează că nu există un avantaj clar al unei abordări față de cealaltă. Controlul frecvenței împreună cu anticoagularea cronică este posibil cea mai bună strategie pentru majoritatea pacienților cu fibrilație atrială. În unele grupe selectate de pacienți (de exemplu, pacienți tineri sau pacienți cu disfuncție ventriculară stângă care produc simptome) poate fi încercat controlul ritmului, chiar dacă nu există date care să susțină această linie de acțiune.

Q. Definiți flutterul atrial. Discuțați cauzele, caracteristicile electrocardiografice și gestionarea flutterului atrial.

- Definiție
 - Flutterul atrial se caracterizează printr-o frecvență atrială obișnuită, rapidă de 250-350/minut, unde ventriculii răspund la fiecare secundă, a treia sau a patra bătaie (2: 1, 3: 1 sau 4: 1 bloc AV).
- Cauze comune
 - Boli organice ale inimii (ischemice, reumatice, congenitale)
 - Pericardită
 - Insuficiență respiratorie acută
 - Prima săptămână după operația pe cord deschis
- Caracteristica electrocardiografică
 - Undele de flutter caracteristice sunt văzute ca unde obișnuite cu dinți de ferăstrău („valuri F”).
- management
 - Conversia imediată la ritm sinusal poate fi realizată prin cardioversie cu curent continuu sau stimulare atrială.
 - Reducerea inițială a frecvenței ventriculare folosind digoxină, diltiazem, 13-blocante sau verapamil, urmată de conversia la ritm sinusal folosind chinidină, amiodarona, disopyr ami de sau flecainidă.
 - Prevenirea recidivelor poate fi realizată prin chinidină, amiodarona, disopiramidă sau flecainidă.
 - Riscul de accident vascular cerebral este similar cu cel pentru fibrilația atrială și gestionarea anticoagulării este aproape identică, dar poate fi oprită mai devreme după ablația cu succes.

Q. Scrieți o scurtă notă despre tahicardia paroxistică supraventriculară (PSVT).

- Este de obicei paroxistic și recurent și are o frecvență de 140-220 bătăi/minut cu conducere 1: 1.
- De obicei, rezultă din reintrarea unui ectopic atrial în nodul AV (tahicardie de reintrare a nodului AV - AVNRT). PSVT poate rezulta, de asemenea, din reintrarea pe căile accesorii [tahicardie de reintrare AV (AVRT)]. Ocazional, rezultă din creșterea automatității atriale.
- De obicei, AVRT este ortodromică, cu activarea transmisă de la atri la ventricule prin nodul AV și înapoi prin calea accesorie ("ortodromică" deoarece nodul AV conduce în "direcția corectă"). Mai rar, direcția de activare este antidromică, ceea ce duce la activarea ventriculară aberantă și complexe QRS largi.
- Este adesea dificil să diferențiezi AVNRT și AVRT pe baza ECG.
- Cauze
 - Idiopatic la indivizii sănătoși
 - Excesul de cafea, ceai, alcool sau tutun
 - Anxietate

- Hipertiroidismul
- Boli de inimă organice (ischemice, valvulare sau congenitale)
- Caracteristici clinice
 - Debutul și încetarea aritmiei sunt bruște.
 - Pacienții se plâng cel mai frecvent de palpitații, o senzație ciudată în piept și, uneori, amețeli sau sincopă.
 - Cei cu boli cardiace semnificative pot avea simptome suplimentare în timpul aritmiei, cum ar fi dispneea și durerea în piept.
 - Unii pacienți au poliurie și suferă de diureză în timpul sau după PSVT.
 - Electrocardiogramă
 - Unda P este de obicei îngropată în complexul QRS sau apare puțin înainte sau după complexul QRS.
 - Complexele QRS apar la intervale regulate (există o lungime constantă a ciclului RR) și sunt similare cu cele observate în timpul ritmului sinus, deoarece activarea miocardului ventricular este nealterată și se face prin sistemul His-Purkinje.
 - Depresia semnificativă a segmentului ST în timpul tahicardiei a fost observată la 25-50% dintre pacienți. Majoritatea acestor pacienți nu au boală coronariană subiacentă.
- Tratament
 - Sunt utile manevre vagale precum masajul sinusului carotidian, manevra Valsalva și reflexul de gag. Aceste manevre întârzie conducerea în nodul AV la un pacient cu tahicardie de circuit.
 - Dacă manevrele vagale nu au succes, terapia medicamentoasă este justificată. Aceste medicamente includ propranolol, esmolol, verapamil, diltiazem și adenozină. Prelungesc perioada refractară AV.
 - Adenoza se administrează ca un bolus inițial de 6 mg rapid timp de 1-3 secunde, urmat imediat de 20 ml de soluție salină. Dacă este necesar, o a doua și a treia doză de 12 mg se repetă în 1-2 minute.
 - Cardioversia sincronizată se efectuează dacă pacientul este compromis hemodinamic.
 - Controlul pe termen lung poate fi realizat prin ablația prin radiofrecvență a căii de reintrare.

Î. Discuțați pe scurt despre sindromul Wolff-Parkinson-White (sindromul WPW).

- Cauză — Prezența unei benzi anormale de țesut atrial care conectează atriile și ventriculii și ocolește nodul AV.
- În timpul ritmului sinus, conducerea are loc parțial prin nodul AV și parțial prin tractul bypass. Acest lucru are ca rezultat un interval PR scurt (<0,12 secunde), o undă delta la începutul complexului QRS datorită activării ventriculilor prin intermediul căii accesorii și complex QRS prelungit (>0,12 secunde) datorită fuziunii excitației prin două căi.
- Acest tract poate acționa ca o cale de reintrare și pacientul poate dezvolta tahicardie supraventriculară.
- Complicații
 - Tahicardie supraventriculară, fibrilație atrială, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară (FV) și moarte.
- Tratament
 - Tahicardia complexă îngustă este tratată în același mod ca PSVT.
 - Pentru tahicardia cu complex larg, izopiramide, chinidina, flecainida, propafenona și amiodarona sunt utile, deoarece aceste medicamente cresc perioada refractară și reduc viteza de conducere prin tractul de bypass.
 - În cazuri selectate se poate face ablația prin radiofrecvență a tractului bypass.
 - La pacienții cu sindrom WPW și fibrilație atrială, cardioversia este tratamentul de elecție. Se recomandă prudență atunci când se utilizează digitalice, adenozină sau verapamil la pacienții cu sindrom WPW și fibrilație atrială, deoarece creșterea perioadei refractare nodale AV produce o conducere crescută prin calea accesorie care poate precipita fibrilația ventriculară.

Î. Explicați pe scurt despre sindromul sinusului bolnav.

- Termenul „sindrom bolnav de sinus” cuprinde o serie de anomalii, inclusiv bradicardie sinusală, stop sinus, combinații de blocuri sinoatrial și AV și tahicardie supraventriculară, în special fibrilație atrială și flutter.
- Definit prin formarea anormală a impulsului cardiac și prin propagarea anormală din nodul sinoatrial care îl împiedică să își îndeplinească funcția de stimulare cardiacă. Se caracterizează prin disfuncția nodului sinus cu o frecvență atrială inadecvată pentru cerințele fiziologice.

- Anomaliile se datorează, de obicei, ischemiei, fibrozei (deseori legate de vârstă și produsă de disfuncția canalelor ionice din SA), induse de medicamente (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, digoxină, medicamente simpatolitice, medicamente antiaritmice, litiu), tulburări infiltrative (hemocromatoză, boală autonomă sarcoidozică).
- Caracteristici clinice:
 - Mulți pacienți sunt asimptomatici.
 - În altele, caracteristicile clinice sunt legate de hipoperfuzia cerebrală și debitul cardiac redus. Acestea pot include sincopa, palpitații și amețeli, precum și simptome cauzate de agravarea afecțiunilor subiacente, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, angina pectorală și accidentul vascular cerebral.
 - Tromboembolismul periferic și accidentul vascular cerebral, care pot apărea în prezența sindromului bradicardie-tahicardie (bradiaritmii și tahiaritmii alternate), pot fi legate de embolii induse de aritmie.
 - O frecvență cardiacă lentă în prezența febrei, a insuficienței ventriculare stângi sau a edemului pulmonar poate sugera sindromul de sinus.
- Tratamentul bradicardiei simptomatice recurente sau al pauzelor prelungite necesită implantarea unui stimulator cardiac permanent.

Q. Explicați pe scurt despre tahicardia ventriculară.

- Este o tahicardie complexă larg (frecvență > 100/minut) cu frecvență regulată și morfologie QRS unică. Tahicardia ventriculară (TV) nesuținută este o serie de băți ventriculare repetitive care au o durată mai mică de 30 de secunde; TV susținută durează mai mult de 30 de secunde.
- Cauze
 - Apare de obicei în prezența unor boli cardiace subiacente și este rar întâlnită în inimile normale.
- Caracteristici clinice
 - Pacientul poate fi asimptomatic sau poate prezenta palpitații sau colaps hemodinamic.
 - Presupunerea că un pacient stabil hemodinamic nu poate avea TV este eronată.
- Electrocardiogramă
 - Lățimea complexului QRS este în general >0,16 secunde.
 - Concordanță pozitivă sau negativă a complexului QRS de-a lungul derivațiilor precordiale (de exemplu, unde R sau numai unde S).
 - Un model „Rr” monofazic în plumb V 1 (numite urechi de iepure) cu o ureche stângă mai înaltă.
 - O axă nedeterminată (între -90° și -180°).
 - În bolile cardiace subiacente severe, morfologia QRS poate fi variabilă (TV polimorfă). Intervalul QT bazal înainte de debutul TV polimorfă este normal în comparație cu torsada vârfurilor.
- Tratament
 - Dacă pacientul este instabil din punct de vedere hemodinamic sub formă de hipotensiune, angină, insuficiență cardiacă sau senzorial alterat, este necesară cardioversia imediată în modul sincronizat.
 - Dacă pacientul este stabil, amiodarona și lidocaina sunt medicamentele de elecție.
 - Amiodarona 150 mg intravenos timp de 10 minute, apoi 1 mg/minut timp de 6 ore și apoi 0,5 mg/minut pentru următoarele 18 ore.
 - Lidocaină 1-1,5 mg/kg IV timp de 1 minut urmată de perfuzie la 10-40 μ g/kg/minut. Poate fi necesar un bolus repetat de 50 mg în primele 30 de minute pentru a evita nivelurile sanguine subterapeutice.

Î. Scrieți o scurtă notă despre Torsades de pointes.

- Este un tip special de TV caracterizat prin schimbarea treptată a axei QRS, astfel încât pare să se răsucească în jurul liniei izoelectrice.
- Cauze
 - ECG de bază arată intervalul QT prelungit.
 - Poate rezulta din ingestia anumitor medicamente cum ar fi chinidina, procainamida, antidepresivele și fenotiazinele și dezechilibrele electrolitice precum hipokaliemia și hipocalcemia.
- Majoritatea episoadelor de torsade sunt autolimitante și nu produc compromis hemodinamic. Cu toate acestea, aceste atacuri pot precipita FV.
- Tratament
 - Ratele de recurență ale torsadelor după rezoluția spontană sunt destul de mari. Prin urmare, tratamentul este direcționat în primul rând pentru a preveni recidivele, mai degrabă decât pentru a încheia un anumit episod.
 - Magneziul în doza de 2-4 g IV pe o perioadă de 30 de minute este destul de eficient în încheierea unui episod și prevenirea reapariției acestuia.

- Deoarece apariția torsadei vârfulor este dependentă de bradicardia relativă, izoproterenolul și stimularea supraîntreprinderii sunt, de obicei, eficiente.

Î. Dă o scurtă prezentare a sindromului Brugada.

- Se caracterizează prin supradenivelarea segmentului ST mm) în derivațiile precordiale drepte (V₁ la V₃) urmată de unde T inversate, bloc de ramură drept incomplet sau complet și susceptibilitate la tahiaritmie ventriculară (în special tahicardie ventriculară polimorfă) și moarte subită cardiacă.
- Sincopa datorată tahiaritmiei apare de obicei în timpul somnului sau în repaus.
- Apare de obicei în a treia sau a patra decadă.
- Modele ECG similare sunt observate în infarctul peretelui anterior, displazia ventriculară dreaptă aritmogenă, pericardita acută, distrofia musculară Duchenne, hipercalcemie și hiperkaliemie.
- Transmis genetic ca sindrom autosomal dominant cu penetranță incompletă.
- Tratamentul implică un defibrilator cardioverter implantabil (ICD) la pacienții care au suferit cel puțin un atac de stop cardiac. Chinidina poate fi utilizată dacă implantarea ICD nu este fezabilă. De asemenea, poate fi utilizat împreună cu ICD pentru a reduce numărul de șocuri furnizate de ICD.

Î. Ce este commotio cordis?

- Commotio cordis este apariția FV și moartea subită declanșată de o lovitură neintenționată, nepenetrantă și adesea nevinovată, în piept, fără afectarea coastelor, sternului sau inimii (și în absența unei boli cardiovasculare subiacente).
- În latină, înseamnă agitație a inimii.
- Apare în principal la copii, adolescenți și adulți tineri.
- Apare imediat după factorul de incitare.

Î. Scrieți o scurtă notă despre moartea subită cardiacă (SCD).

- Moartea subită cardiacă (SCD) este definită ca o moarte neașteptată, netraumatică, din cauza unor cauze cardiace, care apare într-o perioadă scurtă de timp (în general în decurs de 1 oră de la debutul simptomelor) la o persoană cu boală cardiacă cunoscută sau necunoscută la care nu este evidentă nicio afecțiune fatală diagnosticată anterior.
- Aproape 85% dintre SCD apar din cauza aritmiilor ventriculare (fie FV primară, fie tahicardie ventriculară scurtă care degenerază în FV).

Cauze

- | | |
|---|-------------------------------------|
| • Boala coronariană | • Boală cardiacă congenitală |
| • Cardiomiopatie ischemică | • Sindromul QT lung |
| • Cardiomiopatie non-ischemică | • Sindromul Brugada |
| • Cardiomiopatie hipertrofică | • Sindromul Wolff-Parkinson-White |
| • Disecția aortică | • Sindromul de repolarizare precoce |
| • Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă | • Anomalii electrolitice |
| • Aritmie de la agenți antiaritmici | • Sarcoidoza |
| • Cocaina | • amiloidoza |
| • Miocardită | • Tumorile cardiace |
| • Boala cardiacă valvulară (de exemplu stenoza aortică) | |

Tratament

- Presupune prevenția primară (prevenirea MSC la pacienții cu afecțiuni cu risc crescut), prevenirea secundară (prevenirea MSC la pacienții resuscitați din MSC) și resuscitarea cardiopulmonară (RCP) la pacienții care prezintă stop cardiac.
 - Agenții antiaritmici tradiționali fie au fost ineficienți în prevenirea/reducerea morții subite, fie au crescut moartea subită și, prin urmare, nu sunt recomandați.
 - 13-blocantele, inhibitorii ECA și spironolactona pot fi de un anumit beneficiu.
 - ICD este modalitatea de tratament primară la majoritatea pacienților.

- Ablația cu radiofrecvență pentru pacienții cu tracturi de bypass AV, TV asociată blocului de ramuri, displazie aritmogenă a ventriculului drept - afecțiuni observate mai puțin frecvent.

Q . Definiți stopul cardiac. Care sunt cauzele stopului cardiac? Cum te descurci? Î. Explicați despre resuscitarea cardiopulmonară (RCP).

Definiție

- Stopul cardiac este definit ca o pierdere bruscă a funcției pompei cardiace care poate fi reversibilă printr-o intervenție promptă, dar va duce la deces în absența acesteia.
- Stopul cardiac poate rezulta din unul dintre următoarele patru mecanisme: 1. FV. 2. Tahicardie ventriculară fără puls. 3. Asistolie. 4. Activitate electrică fără puls (PEA).

Cauze

Fibrilația ventriculară

- Ischemie sau infarct miocardic
- Electrocutare
- Alte boli structurale ale inimii
- Hipokaliemie și hiperpotasemie
- Droguri

Asistolia ventriculară

- Insuficiență localizată a țesutului conducător
- Infarct miocardic masiv

Activitate electrică fără puls (PEA)

- Ruptură cardiacă
- Embolie pulmonară masivă

Nota

1. Ritmul inițial al TV poate degenera în PEA sau asistolă cu trecerea timpului
2. Cauzele reversibile ale VTNF refractar, asistolia și PEA sunt 6 Hs și 6Ts și au fost enumerate mai târziu.

Management [Reanimare cardiopulmonară (RCP)]

- , Resuscitarea cardiopulmonară asigură ventilație artificială și perfuzie organelor vitale, în special inimii și creierului, până la restabilirea funcției cardiopulmonare spontane.
- Acesta cuprinde atât suportul vital de bază (BLS) cât și suportul vital avansat (ALS).
 - Reanimarea cu succes după stop cardiac necesită un set integrat de acțiuni coordonate reprezentate de verigile din „Lanțul de supraviețuire”.

Legături în lanțul de supraviețuire

- Recunoașterea imediată a stopului cardiac și activarea sistemului de răspuns la urgență (ERS)
- RCP precoce, cu accent pe compresiile toracice
- Defibrilare rapidă
- Suport eficient de viață avansat (ALS)
- Îngrijire integrată post-stop cardiac

Suport vital de bază

- Suportul vital de bază (BLS) indică manevre care, fără echipament special (cu excepția defibrilatorului extern automat și a unui scut de protecție), fie previn stopul circulator și respirator, fie susțin extern circulația și ventilația unei victime aflate în arest.
- Scopul major al BLS este de a oferi oxigen și perfuzie adecvate organelor vitale (creier și inimă) până când este disponibil un suport vital cardiac avansat.
- Majoritatea stopurilor cardiace în afara spitalului apar în urma unei leziuni miocardice și se prezintă inițial cu FV sau TV fără puls. Prin urmare, este probabil ca pacientul să răspundă la defibrilarea care a devenit parte a BLS.
- Recunoașterea și activarea imediată a ERS, RCP precoce și defibrilarea rapidă (dacă este cazul) sunt primele trei verigă BLS din lanțul de supraviețuire pentru adulți.

Recunoașterea și activarea imediată a sistemului de răspuns la urgențe (ERS)

- Recunoașterea timpurie că a avut loc un stop cardiac este cheia supraviețuirii. Pentru fiecare minut în care un pacient se află în stop cardiac, șansele de supraviețuire scad cu aproximativ 10%. Dacă un pacient nu răspunde, se presupune că este în stop cardiac.
- Dacă un salvator singur găsește un adult care nu răspunde (adică nicio mișcare sau răspuns la stimulare) sau este martor la un adult care se prăbușește brusc, el/ea ar trebui mai întâi să se asigure că scena este în siguranță.
- Salvatorul ar trebui să verifice un răspuns, lovind victima pe umăr și strigând la victimă.
- Dacă victima are și o respirație absentă sau anormală (adică doar gâfâie), salvatorul ar trebui să presupună că victima este în stop cardiac. Laicul instruit sau neinstruit ar trebui să activeze ERS.
 - Dacă sunt prezenți și alți salvatori, primul salvator ar trebui să îi îndrume să activeze ERS și să obțină defibrilatorul extern automat (AED); primul salvator ar trebui să înceapă imediat RCP.
 - Dacă salvatorul nu este instruit să recunoască respirația anormală, salvatorul neprofesionist trebuie să sune la ERS odată ce salvatorul constată că victima nu răspunde; dispecerul de la ERS ar trebui să poată ghida salvatorul neprofesionist pentru a verifica respirația și etapele RCP.
 - Furnizorul de asistență medicală poate verifica răspunsul și poate căuta lipsă de respirație sau respirație normală (adică doar gâfâit) înainte de a activa ERS.
- După activarea ERS, toți salvatorii ar trebui să înceapă imediat RCP pentru victimele adulte care nu răspund, fără respirație sau fără respirație normală (doar gâfâind). Salvatorul ar trebui să trateze victima care are ocazional gâfâit ca și cum nu respiră.
- Un furnizor de asistență medicală poate adapta secvența acțiunilor de salvare la cea mai probabilă cauză a arestării. De exemplu, dacă un singur furnizor de servicii medicale vede un adolescent prăbușit brusc, furnizorul poate presupune că victima a suferit un stop cardiac brusc; el/ea activează imediat ERS pentru a obține un DEA și apoi se întoarce la victimă pentru a-i oferi RCP. Dacă un singur furnizor de asistență medicală găsește o victimă adultă înecată sau o victimă a obstrucției căilor respiratorii cu corp străin care devine inconștientă, furnizorul de asistență medicală poate administra aproximativ 5 cicluri (aproximativ 2 minute) de RCP înainte de a activa ERS.

Verificare puls

- Atât salvatorii laici, cât și furnizorii de servicii medicale au dificultăți în detectarea pulsului. În plus, furnizorii de servicii medicale pot dura prea mult pentru a verifica pulsul.
 - Prin urmare, salvatorul neprofesionist nu trebuie să verifice pulsul și ar trebui să presupună că este prezent un stop cardiac dacă un adult se prăbușește brusc sau o victimă care nu răspunde nu respiră normal.
 - Furnizorul de asistență medicală poate palpa pulsul (artera carotidă), dar nu ar trebui să dureze mai mult de 10 secunde pentru a verifica pulsul și, dacă salvatorul nu simte cu siguranță un puls în acea perioadă de timp, salvatorul ar trebui să înceapă compresiile toracice.

Resuscitare cardiopulmonară precocă (RCP)

- RCP include patru etape secvențiale: circulație, căi respiratorii și respirație (CAB) și defibrilare. Anterior, secvența era căile respiratorii, respirația și circulația (ABC).

Circulație

- Circulația se realizează prin compresii toracice.
- Compresiunile toracice constau în aplicații ritmice puternice de presiune pe jumătatea inferioară a sternului. Aceste compresii creează fluxul sanguin prin creșterea presiunii intratoracice și comprimând direct inima. Aceasta generează fluxul sanguin și livrarea de oxigen către miocard și creier.
- Compresiunile toracice eficiente sunt esențiale pentru asigurarea fluxului sanguin în timpul RCP. Din acest motiv, toți pacienții aflați în stop cardiac ar trebui să primească compresii toracice.
- Pentru compresia cardiacă pacientul trebuie să fie în decubit dorsal pe o suprafață fermă.
- Salvatorul trebuie să plaseze călcâiul unei mâini pe centrul (mijlocul) toracelui victimei (adică jumătatea inferioară a sternului) și călcâiul celeilalte mâini deasupra primei, astfel încât mâinile să fie suprapuse și paralele între ele.
- Compresia toracică se efectuează cu o rată de 100/minut, faza de compresie ocupând cel puțin 50% din întregul ciclu de compresie-relaxare („duty cycle”). Adâncimea de compresie trebuie să fie de cel puțin 2 inch (5 cm). Salvatorii ar trebui să permită reculul complet al pieptului după fiecare compresie pentru a permite inimii să se umple complet înainte de următoarea compresie.
- Rata de compresie se referă la viteza compresiilor, nu la numărul real de compresii livrate pe minut. Numărul real de compresii toracice eliberate pe minut este determinat de rata compresiunilor toracice și de numărul și durata întreruperilor (de exemplu, pentru a deschide căile respiratorii, a furniza respirații de salvare și a permite analiza AED).
- Salvatorul ar trebui să „împingă puternic, împinge repede” și să lase pieptul să se retragă după fiecare compresie.

- Atât în RCP cu un singur salvator, cât și cu doi salvatori, sunt efectuate 30 de compresii urmate de 2 respirații. Cu toate acestea, doar RCP „practic” este recomandată și pentru persoanele neprofesioniste care sunt reticente în a face respirație gură la gură sau nu sunt instruite în acest sens.
- Salvatorul trebuie să întrerupă compresia toracică cât mai rar posibil și ar trebui să limiteze întreruperile la cel mult 10 secunde o dată.
- Când sunt prezenți mai mult de un salvator, salvatorii ar trebui să-și schimbe rolurile după fiecare 2 minute sau cinci cicluri de RCP. Luați în considerare schimbarea salvatorilor în timpul oricărei intervenții asociate cu întreruperi adecvate în compresiile toracice (de exemplu, atunci când un DEA eliberează un șoc). Trebuie depus toate eforturile pentru a realiza această comutare în <5 secunde.
- Lovitură precordială: Există doar dovezi anecdotice că curentul electric produs de lovitură precordială poate termina FV. Pe de altă parte, există dovezi că o singură lovitură poate transforma VT în VF sau asistolă. Prin urmare, nu ar trebui să se încerce o lovitură în stopurile cardiace fără martor.

Căile aeriene

- Salvatorul laic instruit, care se simte încrezător că poate efectua atât compresii, cât și ventilații, ar trebui să deschidă căile respiratorii folosind o manevră de ridicare a capului și a bărbiei.
- Un furnizor de asistență medicală ar trebui să folosească manevra de ridicare a capului și ridicării bărbiei pentru a deschide căile respiratorii ale victimei fără nicio dovadă de traumatism la cap sau gât.
- Pentru victimele cu leziuni ale coloanei vertebrale suspectate, salvatorii ar trebui să utilizeze inițial restricția manuală a mișcării coloanei vertebrale (de exemplu, plasând o mână pe fiecare parte a capului victimei pentru a-l ține nemișcat) în timp ce efectuează compresii. Dacă furnizorii de servicii medicale suspectează o leziune a coloanei vertebrale cervicale, ar trebui să deschidă căile respiratorii folosind metoda de împingere a maxilarului. Cu toate acestea, dacă el/ea nu reușește să deschidă căile respiratorii folosind împingerea maxilarului, trebuie efectuată manevra de ridicare a capului și a bărbiei.
 - În metoda de ridicare a bărbiei și înclinării capului, bărbia este deplasată înainte cu degetele arătător și mijlociu ale unei mâini, în timp ce cealaltă mână este plasată peste frunte, astfel încât să flexeze gâtul în raport cu pieptul și să extindă capul în raport cu gâtul.
 - În metoda de împingere a maxilarului, unghiurile mandibulei sunt prinse cu ambele mâini, iar mandibula este ridicată înainte.

Respirație

- După deschiderea căilor respiratorii, gura-la-gura sau gura-nas sau gura-la-mască sau sac-mască se începe respirația cu raport compresie-ventilație de 30:2 (adică la o rată de 8-10/minut).
 - Pentru a oferi respirații de salvare gură la gură, deschideți căile respiratorii ale victimei, strângeți nasul victimei și creați o etanșare gură la gură. Dă o respirație peste o secundă, luând o respirație normală (și nu profundă). Fiecare respirație de salvare este eliberată în decurs de 1 secundă. Dacă pieptul victimei nu se ridică la prima respirație de salvare, re poziționați capul efectuând din nou ridicarea capului-înclinare a bărbiei și apoi dați a doua respirație de salvare. Volumul fiecărei respirații de salvare ar trebui să producă o creștere vizibilă a pieptului.
 - Ventilația cu sac-mască nu este metoda recomandată de ventilație pentru un salvator singur în timpul RCP. Este cel mai eficient atunci când este furnizat de doi salvatori instruiți și experimentați. Un salvator deschide căile respiratorii și sigilează masca pe față, în timp ce celălalt strânge punga.
- Când o cale respiratorie avansată (de exemplu, tub endotraheal, Combitube sau căi respiratorii de mască laringiană) este instalată în timpul RCP, dați 1 respirație la fiecare 6 până la 8 secunde fără a încerca să sincronizați respirațiile între compresii; aceasta va duce la livrarea de 8 până la 10 respirații/minut. Nu ar trebui să existe o pauză în compresiile toracice pentru livrarea ventilațiilor după instalarea căilor respiratorii avansate. Volumul curent pe respirație trebuie să fie de 6-7 ml/kg (aproximativ 600 ml la adulți). Ventilația excesivă este inutilă și poate provoca umflarea gastrică și complicațiile sale rezultate, cum ar fi regurgitarea și aspirația. Mai important, ventilația excesivă poate fi dăunătoare deoarece crește presiunea intratoracică, scade întoarcerea venoasă către inimă și diminuează debitul cardiac și supraviețuirea.

Defibrilare precoce

- Importanța defibrilației cardiace precoce la pacienții cu stop cardiac a condus la dezvoltarea DEA. Deoarece FV și TV fără puls sunt cauzele majore ale stopului cardiac la adulți, este importantă aplicarea defibrilației precoce pe teren de către paramedici.
- Defibrilatorul trebuie utilizat de îndată ce este disponibil și nu trebuie utilizat numai după finalizarea CAB.
- AED-urile sunt capabile să analizeze ritmul cardiac și, dacă este cazul, să sfătuiască/să livreze un contrașoc electric. Operatorul doar plasează două plăcuțe de electrozi autoadezive pe pacienți și administrează un șoc atunci când este sfătuit, ținând cont de faptul că DEA este gata de descărcare.
- Dacă este detectat un ritm șocabil, se administrează un șoc la 360 J (defibrilatoare monofazice) sau 150-200 J (defibrilatoare bifazice).
- RCP trebuie începută imediat după un șoc și continuată timp de cinci cicluri de raport compresie-ventilație de 30:2 înainte de a verifica din nou ritmul.

Suport vital avansat

- Suportul vital avansat (ALS) constă în BLS (CAB și defibrilare precoce) urmată de utilizarea de echipamente și medicamente speciale pentru stabilirea și menținerea ventilației și circulației eficiente (ABCD), unde *D* reprezintă defibrilare și diagnostice diferențiale care includ cauze tratabile de stop cardiac.

Căi aeriene avansate

- Include utilizarea căilor respiratorii orale și nazale, măști de pungă, tuburi endotraheale orotraheale și nazotraheale pentru intubații, combitubi esofagian-traheale, căi respiratorii măști laringiene și proceduri chirurgicale precum cricotirotomia și traheostomia.

Respirație avansată

- Confirmarea poziționării tubului endotraheal utilizând atât evaluarea clinică (tub văzut trecând prin corzile vocale; auscultare în cinci puncte - peste epigastru, piept anterior stâng și drept și părțile axilare mijlocie stânga și dreapta ale toracelui; condensarea vaporilor de apă în interiorul tubului), cât și utilizarea unui dispozitiv (de exemplu, detector de dioxid de carbon expirat sau dispozitiv capnofagedal, detector de CO₂). Dioxidul de carbon de sfârșit de maree este standardul de aur pentru a confirma poziția tubului în trahee.
- Asigurarea tubului endotraheal folosind suporturi pentru tub (care sunt mai bune decât folosirea bandă sau bandaj pentru a ține tubul).
- Aerisiți cu un volum curent de 6-7 ml/kg și cu o rată de 8-10 respirații/minut.
- 2 de sfârșit de maree și monitorul de saturație în oxigen.

CPR de înaltă calitate

- Împingeți cu putere (>2 inchi sau 5 cm) și rapid (>100/minut)
- Lăsați perețele toracic să se retragă complet înapoi între două compresii
- Minimizați întreruperile în timpul compresiilor toracice
- Rotiți compresorul toracic la fiecare 2 minute
- Evitați ventilația excesivă
- Raport compresie toracică:ventilație 30:2 dacă căile aeriene avansate nu sunt la locul lor
- Dacă CO₂ de sfârșit de maree <10 mmHg prin capnografie cantitativă a formei de undă, îmbunătățiți calitatea RCP
- Dacă presiunea în faza de relaxare intra-arterială <20 mmHg, îmbunătățiți calitatea RCP

Circulație avansată

- Include continuarea compresiei toracice împreună cu stabilirea unui acces intravenos, atașarea unui monitor/defibrilator cardiac și evaluarea ritmului, defibrilarea și administrarea de medicamente adecvate pentru ritm și stare.
- Cu căile aeriene avansate, salvatorii nu mai oferă cicluri de compresie cu pauze pentru ventilație. Compresia se face continuu la ritm de 100/minut și se asigură ventilația la 8-10 respirații/minut (1 respirație la 6-8 secunde).
- Ritmurile de bază frecvent întâlnite la pacienții cu stop cardiac includ fibrilația ventriculară (FV), TV fără puls, asitomul și PEA. Dintre acestea, TV și fibrilația sunt cel mai frecvent ritm și sunt cele mai susceptibile de terapie.
- Verificările de ritm trebuie făcute numai după 2 minute de RCP și nu imediat după o încercare de defibrilare.
- Verificarea pulsului trebuie efectuată numai după 2 minute de RCP dacă monitorul arată o modificare a ritmului față de cel precedent sau arată un ritm organizat.

Fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară fără puls (VT) (ritmuri șocabile)

- De îndată ce un defibrilator este disponibil, acesta trebuie utilizat pentru conversia timpurie a inimii fibrilatoare în inimă care se contractă în mod normal. Se administrează un șoc la 360 J (defibrilatoare monofazice) sau 150-200 J (defibrilatoare bifazice) care este urmat imediat de RCP fără a verifica ritmul sau pulsul.
- Continuați RCP timp de 2 minute, apoi faceți o pauză scurtă pentru a verifica monitorul pentru ritm. **Dacă** TV/FV persistă:
 - Dați al doilea șoc de aceeași energie, reluați imediat RCP și continuați timp de 2 minute și repetați acest ciclu.
 - Imediat după al doilea șoc, administrați adrenalină (epinefrină) intravenos într-o doză de 1 mg (1 ml de soluție 1:1000) sub formă de bolus IV urmat de un bolus rapid de 20 ml de soluție salină și ridicarea brațului în sus. **Dacă** accesul IV nu este disponibil, trebuie accesată calea intraosoasă (IO).

- Dacă VTNF persistă, continuați să dați șoc la fiecare 2 minute.
- Repetă adrenalina la fiecare 3-5 minute dacă VTNF persistă.
- O doză de vasopresină, 40 U, poate înlocui fie prima, fie a doua doză de adrenalină.
- Dacă după două doze de adrenalină VT/FV persistă, se administrează amiodarona 300 mg IV urmată de 150 mg după 3-5 minute dacă TV/FV persistă; începeți perfuzia de amiodarona (doza maximă cumulată: 2,2 g peste 24 de ore).
- Dacă amiodarona nu este disponibilă sau nu este eficientă, administrați lidocaină. Doza inițială de lidocaină este de 1 până la 1,5 mg/kg în bolus IV. Dacă FV sau TV fără puls persistă, se pot administra doze suplimentare de 0,5 până la 0,75 mg/kg IV push la intervale de 5 până la 10 minute până la o doză maximă de 3 mg/kg.
- Căutați cauze reversibile dacă TV/FV persistă.
- Dacă se observă activitate electrică organizată în timpul unei scurte pauze în compresii la fiecare 2 minute, verificați pulsul.
 - Dacă este prezent un puls, începeți îngrijirea post-resuscitare.
 - Dacă nu este prezent un puls, continuați RCP și comutați la secvența de ritm fără șoc dacă VT sau FV dispar.

Activitate electrică fără puls (PEA) și asistolă (ritmuri non-șocabile)

- PEA este definită ca activitate electrică cardiacă în absența oricărui puls palpabil. Acești pacienți au adesea unele contracții mecanice ale miocardului, dar sunt prea slabi pentru a produce un puls detectabil. Asistolia este frecvent observată la pacienții cu stop cardiac brusc fără martor în afara spitalului și la pacienții în stare critică și este aproape întotdeauna fatală. Ambele sunt ritmuri neșocabile.
- Dacă ritmul este PEA sau asistolă:
 - Dacă monitorul cardiac/monitorul defibrilatorului arată PEA sau asistolie, începeți RCP, începând cu compresiile toracice și ar trebui să continue timp de 2 minute înainte ca verificarea ritmului să fie repetată.
 - Dați adrenalină 1 mg IV cât mai curând posibil.
 - Verificați din nou ritmul după 2 minute de RCP.
 - Dacă PEA sau asistolia persistă, continuați RCP, verificați din nou ritmul la fiecare 2 minute și administrați adrenalină la fiecare 3-5 minute. Vasopresina poate înlocui prima sau a doua doză de adrenalină. Atropina nu mai este recomandată în PEA sau asistolă.
 - Dacă verificarea ritmului arată o modificare a ritmului, verificați pulsul. Dacă pulsul este prezent, începeți îngrijirea post-resuscitare. Dacă pulsul este absent, continuați RCP cu verificarea ritmului la fiecare 2 minute și adrenalină la fiecare 3-5 minute.
 - În caz de asistolie verificați dacă cablurile sunt conectate corect și câștigul pe monitor este setat la maxim.
 - Dacă în orice moment ritmul se dezvoltă în VF/VT, defibrilați pacientul.
 - Căutați cauze reversibile (vezi diagnosticile diferențiale de mai jos) care pot produce PEA.
- RCP poate fi oprită dacă:
 - VF:VT eliminat.
 - Dispozitiv avansat pentru căile respiratorii plasat și poziția confirmată.
 - 2 la sfârșit monitor.
 - Toate medicamentele adecvate ritmului administrate.
 - Toate cauzele potențial reversibile excluse.
 - RCP efectuată timp de 10 minute după ce ritmul s-a confirmat a fi PEA/asistolă.

Diagnosticile diferențiale

- Încercați să căutați cauze reversibile care produc ritmul stopului cardiac și să le tratați. Aceste cauze au fost enumerate ca „6 H și 6 T”.

Cauze reversibile ale stopului cardiac

Șase Hs	Șase Ts
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxie • Hipovolemie • Hipotermie • Ioni de hidrogen (acidoză) • Hipopotasemie/hiperpotasemie • Hipoglicemie 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamponadă, cardiacă • Pneumotorax de tensiune • Toxine/tablete • Tromboză, coronariană (infarct miocardic) • Tromboză, embolie pulmonară • Traume

Diverse medicamente în stopul cardiac

- Bicarbonatul de sodiu a fost utilizat pe scară largă la pacienții cu stop cardiorespirator cu scopul de a gestiona acidemia la acești pacienți. Cu toate acestea, nu a fost demonstrat niciun beneficiu atunci când este administrat devreme în timpul RCP. De fapt, bicarbonat poate fi dăunător pacientului. Poate fi utilizat la pacienții cu stop cardiac legat de hiperkaliemie sau intoxicații cu antidepresive triciclice.
- Calciul a fost utilizat frecvent la pacienții cu asistolă și EMD. Cu toate acestea, din cauza rolului potențial al acumulării intracelulare de calciu în leziunea ireversibilă a celulelor ischemice, calciul este acum recomandat numai dacă există unele dovezi care sugerează hipocalcemie, hiperkaliemie sau supradozaj cu blocante ale canalelor de calciu.
- Terapia fibrinolică (de exemplu streptokinaza, tenecteplază etc.) nu trebuie utilizată în mod obișnuit în stopul cardiac. Atunci când embolia pulmonară este presupusă sau cunoscută a fi cauza stopului cardiac, se poate lua în considerare terapia fibrinolică empirică.

Îngrijiri post-resuscitare

- Asigurați-vă căile respiratorii adecvate și sprijiniți respirația. Hiperventilația trebuie evitată pentru îngrijirea de rutină. Începeți la o ventilație de 10-12/minut și asigurați-vă CO_2 la sfârșitul curentului de 35-40 mmHg. Deși s-ar putea să se fi utilizat oxigen 100% în timpul resuscitării inițiale, titrați oxigenul inspirat la cel mai scăzut nivel necesar pentru a obține o saturație arterială de oxigen de 94%, astfel încât să se evite potențiala toxicitate a oxigenului.
- Monitorizare cardiacă continuă.
- Utilizați medicamente și lichide vasoactive pentru a susține circulația. Medicamentele includ norepinefrina, dobutamina și epinefrina.
 - Epinefrină - 0,1--0,5 $\mu\text{g/kg/minut}$
 - Dopamina — 5-10 $\mu\text{g/kg/minut}$
 - Noradrenalina - 0,1--0,5 $\mu\text{g/kg/minut}$
- Evitați hipertermia.
- Hipotermia (32-34 °C) timp de 12-24 de ore poate fi luată în considerare pentru orice pacient care nu poate urma comenzile verbale după resuscitarea din stop cardiac. Una dintre tehnicile recomandate este infuzarea a 1-2 litri de soluție salină izotonică rece ca gheață sau lactat Ringer. Clinicienii ar trebui să monitorizeze în mod continuu temperatura centrală a pacientului folosind un termometru esofagian, un cateter vezical la pacienții non-anurici sau un cateter de arteră pulmonară dacă unul este plasat pentru alte indicații.
- Evitați hiperglicemia; menține glicemia $<200 \text{ mg/dL}$.
- În general, cea mai frecventă cauză a stopului cardiac este boala cardiovasculară și ischemia coronariană. Prin urmare, ECG trebuie obținut cât mai curând posibil pentru a detecta supradenivelarea ST sau blocul de ramură stângă nou sau probabil nou.
- Atenția trebuie îndreptată către tratarea cauzei precipitante a stopului cardiac („Hs” și „Ts”).

Î. Discuțați cauzele, caracteristicile clinice și managementul blocurilor atrioventriculare.**Bloc de gradul I**

- Blocul AV de gradul I poate fi asociat cu tulburări electrolitice, utilizarea digitaletelor, β -blocante sau blocante ale canalelor de calciu și infarct miocardic acut (de obicei peretele inferior).
- De obicei este asimptomatic.
- În ECG, intervalul PR este prelungit la mai mult de 0,20 secunde. Toate undele P sunt conduse și QRS-ul este normal, deoarece întârzierea este cel mai adesea în nodul AV.
- Tratamentul include corectarea oricărui dezechilibru electrolitic și îndepărtarea unui agent ofensator. Dacă apare ca urmare a IM acut, pacientul trebuie observat pentru a detecta orice progresie la grade mai mari de blocuri.

Bloc de gradul II

- Acesta poate fi subdivizat în blocuri Mobitz tip I și Mobitz tip II.
- Bloc AV de gradul II Mobitz tip I (Wenckebach).
 - Apare de obicei în infarctul miocardic acut al peretelui inferior și utilizarea digitalică, β -blocante sau blocante ale canalelor de calciu.

- Blocul este de obicei tranzitoriu, iar pacientul este de obicei asimptomatic.
- Se caracterizează prin încetinirea progresivă a conducerii AV până la blocarea totală. ECG arată de obicei prelungirea progresivă a intervalelor PR succesive până când o undă P nu este condusă. QRS-ul este de obicei normal.
- Dacă pacientul este simptomatic, trebuie administrată atropină. Stimularea nu este de obicei necesară.
- Bloc AV de gradul II Mobitz tip II.
 - Acest tip de bloc apare de obicei după MI peretelui anterior.
 - Pacienții sunt de obicei simptomatici (vezi blocul cardiac complet) și există șanse mari de progresie a acestuia la bloc AV de gradul trei.
 - Blocul se caracterizează printr-un interval PR constant cu eșecul intermitent al impulsurilor atriale de a conduce către ventriculi. Blocul este definit printr-un raport în care prima cifră reprezintă numărul total de unde P, iar a doua cifră reprezintă numărul de unde P conduse, adică numărul de complexe QRS. Astfel, într-un bloc 3:1, de trei unde P, una este condusă în timp ce două sunt blocate.

- Apare cel mai adesea din cauza întârzierii conducerii în fascicul His și sistemul Purkinje și, prin urmare, QRS este adesea anormal.
- Pacienții necesită, în general, un stimulator cardiac. Atropina este de puțină folos, în timp ce răspunsul la izoproterenol este variabil.

Bloc AV de gradul trei sau complet

- În blocul cardiac complet, niciunul dintre impulsurile atriale nu ajunge la ventriculi. Atriile sunt astfel activate de un stimulator cardiac, de obicei stimulatorul cardiac sinusal. Ventriculii sunt activați de un alt stimulator cardiac situat fie în mănunchiul His, fie în ventricule.

Cauzele blocului cardiac complet

Congenital

Dobândit

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • boala lui Lenegre • boala lui Lev • Ischemie sau infarct miocardic • chirurgie intracardiacă | <ul style="list-style-type: none"> • Digitalis intoxication • Infective endocarditis • Tumours and infections involving the conducting system |
|---|--|

- Boala Lenegre este o boală sclerodegenerativă idiopatică a sistemului de conducere.
- Boala Lev este calcificarea și scleroza sistemului de conducere.

Caracteristici clinice

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Puls regulat și lent (30-40/minut) • Puls de volum mare • Valuri neregulate de tun pe JVP | <ul style="list-style-type: none"> • Intensitate variabilă a primului zgomot cardiac • Atacurile Stokes-Adams |
|---|---|

- ECG arată intervale PP și RR constante, dar cu disociere AV completă, adică atriile și ventriculii bat independent și nu există nicio relație între undele P și complexe QRS.

management

- Blocul cardiac complet care complică infarctul miocardic inferior acut nu necesită de obicei niciun tratament. **Dacă** pacientul se deteriorează clinic, acesta poate fi tratat cu atropină intravenoasă (0,6 mg) care se poate repeta la fiecare 3-5 minute pentru un total de 3 mg. Dozele de atropină <0,6 mg pot duce, în mod paradoxal, la o încetinire suplimentară a ritmului cardiac.
- **Dacă** bradicardia nu răspunde la atropină, perfuzia intravenoasă de agoniști 13-adrenergici cu efecte de accelerare a frecvenței (dopamină, epinefrină) sau stimularea transcutanată poate fi eficientă în timp ce pacientul este pregătit pentru stimularea temporară transvenoasă emergentă.
- Cu toate acestea, administrarea de atropină sau alte medicamente nu trebuie să întârzie implementarea stimulării externe la pacienții cu perfuzie slabă (de exemplu bradicardie care provoacă șoc, modificarea nivelului de conștiență, insuficiență cardiacă acută sau durere toracică ischemică).
- Blocul cardiac complet care complică infarctul miocardic anterior acut trebuie tratat prin inserarea imediată a unui stimulator cardiac temporar.
- Blocul cardiac complet cronic trebuie tratat prin implantarea unui stimulator cardiac permanent.

Î. Ce sunt atacurile Adams-Stokes (atacurile Stokes-Adams-Morgagni)? Scrieți caracteristicile lor clinice.

- Un episod de sincopă cauzat de bradicardie legat de blocul AV se numește sindrom Stokes-Adams-Morgagni. Acestea apar de obicei din cauza unui bloc Mobitz de tip II subiacent sau a unui bloc cardiac complet în sistemul de conducere distal. Chiar dacă VT poate produce și pierderea conștienței, de obicei nu este inclusă în atacul Adams-Stokes.
- Caracteristici clinice
 - Unii pacienți descriu un prodrom care precede atacul.
 - Pierderea rapidă a conștienței și pacientul poate cădea, urmată de recuperare rapidă.
 - Pot apărea convulsii și moarte ulterioară dacă asistolia sau bradicardia severă se prelungesc cu mai mult de 10 secunde.
 - Culoarea pielii este palidă la început și o înroșire caracteristică apare mai târziu când inima începe să bată. În bradicardia prelungită, paloarea poate face loc cianozelor.

Î. Descrieți pe scurt defibrilarea și cardioversia.

- Concept
 - Inima este depolarizată complet prin trecerea unui curent electric prin ea. Urmează o scurtă perioadă de asistolă, după care se reia ritmul sinusal normal.

- Cardioversia este un termen larg și include defibrilarea care este utilizată atunci când cardioversia este utilizată la un pacient cu FV.
- Metodă
 - Pentru aceasta se folosesc defibrilatoare cu curent continuu. Un șoc electric de energie mare, dar de scurtă durată este livrat inimii prin peretele toracic, folosind doi electrozi. Un electrod este aplicat peste stern, iar celălalt peste zona infrascapulară stângă sau în axila stângă. Momentul descărcării electrice ar trebui să fie sincronizat cu unda R a ECG, cu excepția cazului în FV, unde este necesară defibrilarea nesincronizată.
- Indicații

<ul style="list-style-type: none"> • Fibrilația ventriculară • Tahicardie ventriculară • Fibrilație atrială 	<ul style="list-style-type: none"> • Flutter atrial • Tahicardie supraventriculară
--	--

- Precauții
 - Pacientul trebuie anesteziat sau sedat în cardioversie electivă.
 - Terapia digitalică trebuie întreruptă cu cel puțin 36 de ore înainte de cardioversie.
 - Pacienții cu aritmii atriale de lungă durată trebuie să fie anticoagulați timp de cel puțin 3 săptămâni înainte de cardioversie.

Q. Definiți insuficiența/șocul circulator acut.

Î. Oferiți clasificarea, cauzele și gestionarea șocului.

Q. Prezentați cauzele și managementul șocului cardiogen.

Q. Descrieți șocul hipovolemic, șocul septic, SIRS și sepsisul.

Î. Oferiți o scurtă descriere a șocului anafilactic și șocul neurogen.

Q. Explicați pe scurt despre aminele simpatomimetice și agenții vasopresori.

Î. Scrieți o notă despre receptorii adrenergici.

Definiție

- Șocul (insuficiență circulatorie acută; stare de debit scăzut) este definit ca o stare în care o reducere severă a perfuziei tisulare duce mai întâi la leziuni celulare reversibile și apoi, dacă este prelungită, la leziuni celulare ireversibile. Leziunea celulară cauzată de livrarea inadecvată a oxigenului și a substraturilor induce, de asemenea, producerea de mediatori inflamatori care compromit și mai mult perfuzia.
- Dereglarea de bază în șoc este debitul cardiac inadecvat cu vasoconstricție compensatorie și hipoperfuzie tisulară.
- Șocul cardiogen este o afecțiune clinică de perfuzie tisulară inadecvată din cauza disfuncției cardiace. Definiția șocului cardiogen include parametrii hemodinamici: Hipotensiune arterială persistentă (tensiune arterială sistolică <90 mmHg sau presiunea arterială medie cu 30 mmHg mai mică decât valoarea inițială) cu reducere severă a indicelui cardiac ($<1,8$ L/minut/m² fără suport sau $<2,0$ - $2,2$ L/minut/m² cu suport) și presiunea de umplere adecvată sau crescută (de exemplu, presiunea telediastolică a ventriculului stâng >18 mmHg sau presiunea telediastolică a ventriculului drept >10 - 15 mmHg).

Clasificare și cauze

- Tipurile obișnuite de șocuri și cauzele acestora sunt date în caseta de informații.

Tip de șoc	Cauze
• Șoc hipovolemic	Hemoragie, vărsături severe și diaree, pierderi de plasmă în arsuri și pancreatită acută, cetoacidoză diabetică
• Șoc cardiogen	Infarct miocardic acut (atunci când mai mult de 40% din miocard este afectat), insuficiență aortică acută, insuficiență mitrală acută, ruptură de sept interventricular, miocardită, ruptură de mușchi papilar, infarct de ventricul drept cu terapie diuretică excesivă, embolie pulmonară acută masivă, cardiopatie tamponată cardiacă, aritmie cardiacă ade, tumori cardiace, cardiomiopatie takotsubo
• Șoc septic	Infecții bacteriene gram-pozitive și gram-negative, alte infecții
• Șoc anafilactic	Medicamente, înțepături de insecte (vezi anafilaxia)
• Șoc neurogen	Leziuni înalte ale cordonului cervical, leziuni grave ale capului

Termeni utilizați în legătură cu afecțiunile cu inflamație sistemică

Termen	Definiție
<ul style="list-style-type: none"> • Infecție 	Un răspuns inflamator la microorganisme sau invazia de către microorganisme a țesutului gazdă în mod normal steril
<ul style="list-style-type: none"> • Bacteremia 	Prezența bacteriilor viabile în sânge
<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) 	Răspuns inflamator sistemic la o varietate de insulte manifestate prin două sau mai multe dintre următoarele: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ sau $<36^{\circ}\text{C}$ • Ritmul cardiac >90 batai/minut • Frecvența respiratorie >20/minut sau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg • Număr TLC $>12.000/\text{mm}^3$ sau $<4000/\text{mm}^3$ sau $>10\%$ celule imature
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis 	SIRS din cauza infecției
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis sever 	Sepsis asociat cu disfuncție de organ, hipoperfuzie sau hipotensiune arterială (se poate manifesta ca acidoză lactică, oligurie, alterare acută a stării
<ul style="list-style-type: none"> • Soc septic 	Hipotensiunea arterială indusă de sepsis, în ciuda resuscitării adecvate cu lichide, împreună cu anomalii de perfuzie (inclusiv acidoză lactică, oligurie și alterarea acută a stării mentale). Pacienții a căror tensiune arterială este susținută de inotrope sunt, de asemenea, considerați a fi în șoc septic
<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul de disfuncție a mai multor organe (MODS) 	Prezența unei funcții de organ alterate la un pacient grav bolnav astfel încât homeostazia nu poate fi menținută
<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) 	Vezi discuția despre ARDS

Fiziopatologia**Răspunsuri simpatoadrenale și neuroendocrine**

- Stimularea baroreceptorilor și chemoreceptorilor prin hipotensiune arterială duce la creșterea activității simpatice.
- Acest lucru este sporit de eliberarea de catecolamine din suprarenale.
- Aceste modificări produc contractilitate miocardică crescută, tahicardie și vasoconstricție, ducând la restabilirea parțială a tensiunii arteriale.
- Reducerea fluxului sanguin către rinichi stimulează eliberarea reninei, care în cele din urmă are ca rezultat creșterea producției de aldosteron (prin angiotensină I și II). Acest lucru cauzează retenția de sodiu și apă.
- În timpul șocului are loc o eliberare crescută de hormon antidiuretic și cortizol care ajută la reținerea lichidelor și a sodiului.
- Toate aceste efecte încearcă să restabilească tensiunea arterială, dar în detrimentul unei perfuzii reduse la organele vitale precum rinichii. Dacă șocul nu este tratat în stadiu incipient, aceste răspunsuri nu mai pot menține tensiunea arterială și se dezvoltă o etapă de șoc ireversibil.

Reacție inflamatorie

- Acest lucru apare la pacienții cu toate tipurile de șoc, dar este mai evident în sepsis.
- Există activarea leucocitelor și eliberarea unei varietăți de mediatori potențial dăunători.
- Endotoxina (o lipopolizaharidă) eliberată de bacteriile gram-negative este un declanșator puternic al răspunsului inflamator.
- Există o eliberare de citokine (important fiind factorul de necroză tumorală- α , interleukina-1 și interleukina-10), activarea componentelor complementului, eliberarea factorilor de activare a trombocitelor, prostaglandine și leucotriene. TNF- α și IL-6 au acțiune depresivă miocardică. TNF- α induce, de asemenea, disfuncția endotelială coronariană, care poate diminua și mai mult fluxul coronarian la pacienții cu șoc cardiogen.
- Celulele endoteliale joacă, de asemenea, un rol în șocul indus de sepsis, deoarece produc o cantitate crescută de oxid nitric sintază. Această enzimă crește producția de oxid nitric, un vasodilatator puternic care poate contribui la șoc prelungit și la reducerea reactivității la agenții adrenergici.

Șocul neurogen

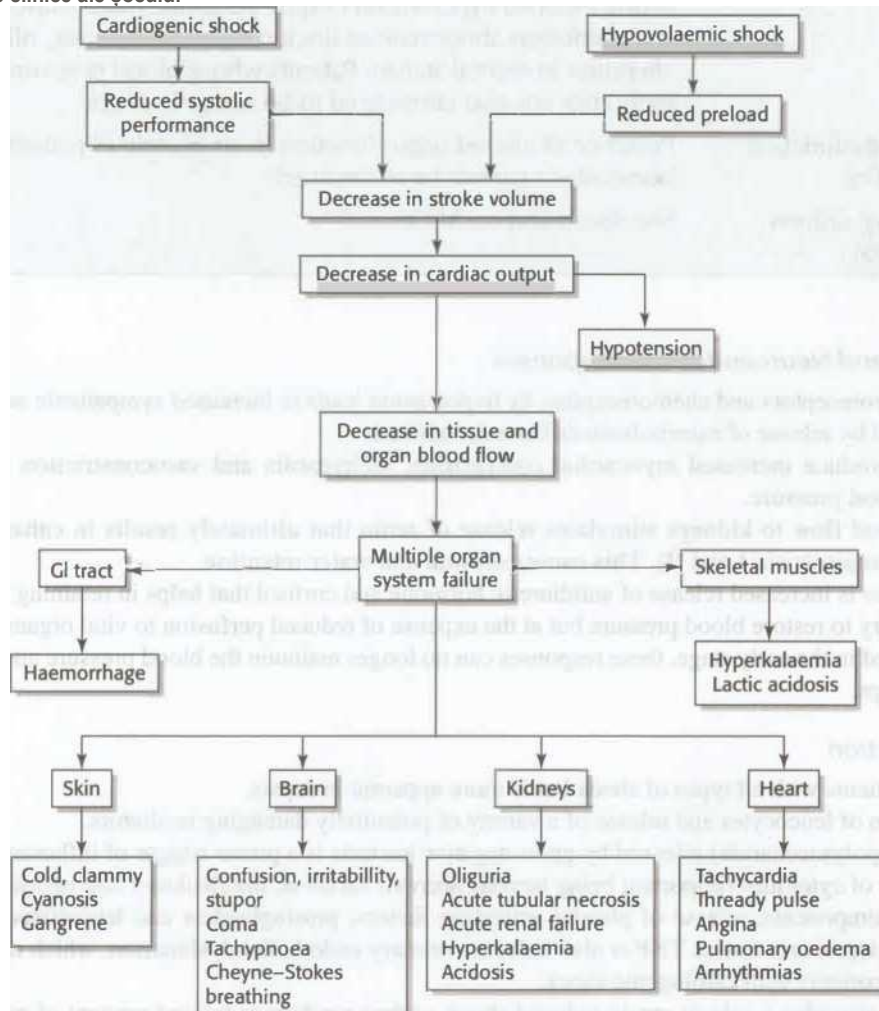
- Șocul neurogen este cauzat de pierderea controlului simpatic al vaselor de rezistență, ceea ce duce la dilatarea masivă a arteriolelor și venulelor. Adunarea sângelui în sistemul venos duce la o întoarcere venoasă redusă la inimă, ceea ce produce scăderea volumului vascular cerebral, a debitului cardiac și a tensiunii arteriale. Dilatația arteriolară reduce mai mult tensiunea arterială.

Caracteristicile cardinale ale șocului

- Hipotensiune arterială cu o tensiune arterială sistolică <90 mmHg
- Tahicardie ($> 100/\text{minut}$) cu puls firid
- Piele rece, moale
- Cianoza periferică adesea prezentă
- Tahipnee, respirație Cheyne-Stokes
- Starea psihică alterată
- Debitul de urină <30 ml/oră
- Hiperlactatemie care indică metabolismul anormal al oxigenului celular (lactat $> 1,5$ mmol/L)

Nota

- Unii pacienți cu șoc septic pot prezenta inițial extremități calde hiperperfuzate („șoc cald”) din cauza vasodilatației periferice anormale.
- Manifestările clinice specifice ale cauzei de bază a șocului sunt de obicei prezente.
- În șocul neurogen extremitățile sunt adesea calde din cauza dilatației arteriolare.

Fiziopatologia și manifestările clinice ale șocului**Managementul șocului**

- Managementul șocului poate fi discutat în trei rubrici:
 - Monitorizarea pacientului
 - Măsuri generale
 - Vasopresori și inotropi (amine simpatomimetice și vasopresină)

- Rețineți că aceste măsuri sunt aplicabile tuturor sindroamelor de șoc. Considerații speciale în sindroamele de șoc specifice vor fi discutate mai târziu.

Monitorizarea pacientului

- Monitorizarea clinică a pulsului, tensiunii arteriale și respirației.
- Monitorizare electrocardiografică pentru frecvența cardiacă, ritmul și aritmiile.
- Gaze din sângele arterial și pH pentru corectarea acidozei și hipoxiei.
- Monitorizarea presiunii venoase centrale pentru cunoașterea volumului sanguin absolut și relativ și pentru ghidarea înlocuirii lichidelor. Acest lucru este deosebit de util în gestionarea șocului hipovolemic.
- Monitorizarea presiunii capilare pulmonare cu cateter Swan-Ganz în managementul șocului cardiogen.
- Cateterism urinar pentru monitorizarea debitului urinar orar.
- Cateterism arterial pentru monitorizarea presiunii arteriale.

Măsuri generale

- Îngrijirea pielii, căilor respiratorii, intestinului și vezicii urinare și nutriție.
- Durerea și anxietatea ar trebui atenuate prin reasigurare.
- Pacientul trebuie pus într-o poziție orizontală, cu picioarele ușor ridicate, cu excepția cazului în care această poziție este inconfortabilă sau provoacă dificultăți de respirație. În acest caz, ar trebui să i se permită poziția cea mai confortabilă (de ex. sprijinit).
- Corectarea hipovolemiei.
 - Corectarea se bazează pe cantitatea și natura lichidului pierdut, starea clinică a pacientului și presiunea venoasă centrală sau presiunea în pană a arterei pulmonare (**PAWP**).
 - Hipovolemia se corectează prin sânge, soluție Ringer lactat, soluție salină izotonică, dextran, albumină sau plasmă, în funcție de situație.
- Prevenirea și tratamentul complicațiilor renale.
 - În stadiile inițiale de șoc există vasoconstricție renală care, dacă este prelungită, poate duce la necroză tubulară acută și insuficiență renală. Protecția rinichilor împotriva vasoconstricției poate fi realizată prin una dintre următoarele măsuri, după o corectare rapidă și adecvată a hipovolemiei:
 - Inducerea diurezei cu furosemid
 - Inducerea diurezei cu manitol
 - Dopamina intravenoasă în doză mică (2-4 μ g/kg/minut) are un efect vasodilatator asupra vaselor renale.

Notă: Niciuna dintre aceste metode nu s-a dovedit a fi de mare folos; cu toate acestea, majoritatea medicilor încă le folosesc.

- Odată ce necroza tubulară acută și insuficiența renală s-au instalat la pacient, trebuie tratate ca și pentru insuficiența renală acută.
- Corectarea hipoxiei cu oxigen prin măști faciale sau dinte nazale și, dacă este necesar, prin intubație și ventilație mecanică.
- Corectarea acidozei cu bicarbonat de sodiu intravenos (dacă acidoza este severă).
- Tratamentul aritmiilor cardiace cu medicamente, cardioversie electrică sau stimulare.
- Tratamentul sepsisului (mai ales în șoc septic) cu antibiotice și drenarea oricăror abcese.
- Corticosteroizii în doze mici sunt recomandați în stadiile incipiente ale șocului septic.

Vasopresori și agenți inotropi

Amine simpatomimetice

- Acești agenți trebuie utilizați numai după corectarea deficitului de volum.
- Aminele simpatomimetice acționează prin creșterea debitului cardiac (prin creșterea contractilității miocardice și a frecvenței cardiace) și vasoconstricție selectivă.
- Prin aceste două efecte ele ridică presiunea arterială permițând o mai bună perfuzie a regiunilor ischemice. Acest lucru se realizează prin redistribuirea fluxului sanguin către organe vitale precum rinichii, inima și creierul, dar departe de piele și mușchii scheletici.
- Principalele linii directoare în timpul utilizării aminelor simpatomimetice ar trebui să fie creșterea tensiunii arteriale sistolice la niveluri între 110 și 120 mmHg și menținerea unui flux urinar de peste 30 ml/oră.
- Dobutami ne este în primul rând un agent inotrop, deoarece crește în principal contractilitatea miocardică.
- Pentru o mai bună înțelegere a acțiunilor aminelor simpatomimetice, trebuie să fiți familiarizați cu receptorii adrenergici și cu farmacocinetica medicamentelor.

Receptorii adrenergici

Receptorii	Acțiuni pe site	
• a (vascular)	Arteriole Venule Venele	Vasoconstricție
• p-1 (cardiac)	Miocard Nodul sinoatrial Nodul AV	Mărește contracția Crește ritmul cardiac Crește conducția AV
• 13-2 (vasculare)	Vasodilatația arteriolelor Plămâni	Dilatație bronșică

Amine simpatomimetice utilizate în mod obișnuit

Amină (doză)	Acțiuni activate de receptor	
• Dopamina • 3 pg/kg/minut • 3-10 pg/kg/minut • > 10 pg/kg/minut	dopaminergică asupra vaselor renale, mezenterice, cerebrale și coronare 13-1 a debitul cardiac	Crește contractilitatea miocardică, frecvența cardiacă și
• Dobutamina • 1-10 pg/kg/minut	13-1	Creștere marcată a contractilității miocardice cu minim creșterea frecvenței cardiace și vasodilatație minimă a vaselor periferice
• Noradrenalina • 2-8 pg/minut	13-1 și a debitului cardiac a	Creșterea contractilității miocardice, a frecvenței cardiace Vasoconstricție în piele, mușchi și paturi splanhnice
• Adrenalina • 1-8 pg/minut	13-2 13-1 și a debitului cardiac a	Vasodilatație coronariană Creșterea contractilității miocardice, a frecvenței cardiace Vasoconstricție în majoritatea vaselor cu excepția mușchilor scheletici și coronare
• Izoproterenol • 1-4 pg/minut	13-1 și a debitului cardiac 13-2	Creșterea contractilității miocardice, a frecvenței cardiace Vasodilatație predominant în mușchii scheletici
• Fenilefrină • 20-200 pg/minut	o	Vasoconstricție

- În general, noradrenalina este primul vasopresor de elecție. Dacă este necesar un agent suplimentar, se adaugă adrenalină sau dopamină. Dobutamina singură este utilă pentru a crește debitul cardiac dacă presiunea arterială este aproape normală. În caz contrar, nici adrenalina sau o combinație de dopamină și dobutamina nu este preferată ca agenți simpatomimetici inițiali în șocul cardiogenic.

Vasopresina

- Vasopresina este un hormon sintetizat în hipotalamus și apoi transportat și stocat în glanda pituitară.
- Este eliberat ca răspuns la scăderea volumului sanguin, scăderea volumului intravascular și creșterea osmolalității plasmatică.

- Vasopresina constrânge mușchiul neted vascular direct prin receptorii V₁ și, de asemenea, crește sensibilitatea sistemului vascular la catecolamine.
- Vasopresina poate crește, de asemenea, tensiunea arterială prin inhibarea producției vasculare de oxid nitric a mușchilor netezi.
- Adăugarea unei doze mici de vasopresină (0,01 până la 0,04 U/minut) la catecolaminele simpatomimetice poate crește tensiunea arterială la pacienții cu șoc septic presor-refractor.

Considerații speciale în sindroamele de șoc specifice

Șocul cardiogen

- Stabiliți acces intravenos periferic cu diametru mare.
- Corectați orice bradiaritmie (cu atropină/stimulare temporară) sau tahiaritmie (cu cardioversie), care ar putea contribui la hipotensiune arterială.
- Introduceți o linie arterială periferică pentru a monitoriza tensiunea arterială și un cateter urinar.
- Dacă semnele clinice sau monitorizarea hemodinamică indică faptul că ventriculul stâng este sub umplut (PCWP <15 mmHg), se infuzează 100-200 ml bolusuri de lichid intravenos pentru a optimiza presiunile de umplere a ventriculului stâng (vizându-se PCWP de aproximativ 15 mmHg).
- Dacă PCWP > 18 mmHg, nu perfuzați lichid intravenos.
- Administrați diuretice în asociere cu inotropi (pentru a preveni hipotensiunea ulterioară).
- Vasopresoarele utilizate în mod obișnuit sunt dobutamina și dopamina. Mai puțin utilizate sunt noradrenalina, milrinona și enoximona.
- Terapia antitrombotică cu aspirină și heparină trebuie administrată la pacienții cu IM acut. Clopidogrelul poate fi amânat până după angiografia de urgență, deoarece pe baza constatărilor angiografice, poate fi efectuată imediat bypass-ul coronarian.
- Terapia vasodilatatoare (în cazuri selectate).
 - Venodilatația reduce presiunea venoasă centrală și debitul ventricular drept și încetinește acumularea edemului pulmonar.
 - Dilatarea arteriolară îmbunătățește funcția ventriculară stângă prin reducerea postîncărcării.
 - Agenții utilizați în mod obișnuit sunt nitroglicerina și nitroprusiatul.
- Dispozitive de asistență circulatorie
 - Dispozitivele de asistență circulatorie pot fi benefice în cazuri selectate de șoc cardiogen. Diferitele modalități includ:
 - Contrapulsarea balonului intra-aortic (utilizarea unui IABP îmbunătățește perfuzia coronariană și periferică prin umflarea balonului diastolic și mărește performanța ventriculului stâng prin deflația balonului sistolic cu o scădere acută a postsarcinii).
 - Bypass cardiac parțial (dispozitive de asistență pentru ventriculul stâng) Oxigenator cu membrană extracorporeală (ECMO)
- Intervenții coronariene percutanate (ICP) și terapie trombolitică în cazuri selectate de infarct miocardic acut (vezi „infarct miocardic acut cu supradenivelarea ST”). Terapia trombolitică este mai puțin eficientă, dar este indicată atunci când PCI este imposibilă sau dacă a apărut o întârziere în transportul PCI și când debutul IM și șoc cardiogen este în decurs de 3 ore.
- Terapie chirurgicală
 - Rolul terapiei chirurgicale în șocul cardiogen vizează în principal corectarea cauzei subiacente. Este indicat în cazuri selectate de șoc cardiogen rezultat din următoarele:
 - Ruptura mușchiului papilar și insuficiența mitrală acută
 - Ruptura septului interventricular
 - Cazuri selectate de insuficiență aortică acută, disecție aortică și embolie pulmonară masivă acută
 - Infarct miocardic (unde revascularizarea se face fie prin PCI, fie prin intervenție chirurgicală de bypass coronarian)

Șocul septic (discutat în altă parte)

Șocul anafilactic (discutat în altă parte)

Șocul neurogen

- Poziționarea orizontală a pacientului.
- Menține un echilibru adecvat al fluidelor. Poate fi necesară o cantitate mare de lichide.
- Noradrenalina poate fi necesară în unele cazuri.

Q. Definiți edem pulmonar. Enumerați cauzele edemului pulmonar.

Q. Discutați despre etiologia, prezentarea clinică, investigațiile și managementul edemului pulmonar cardiogen. Adăugați o notă despre fiziopatologie.

Etiologia edemului pulmonar

- **Edem pulmonar cardiogen** (anomalia primară este presiunea capilară pulmonară crescută)
 - Infarct miocardic
 - Boală cardiacă hipertensivă (inclusiv hipertensiune arterială)
 - Stenoză mitrală, insuficiență mitrală
 - Stenoză aortică, regurgitare aortică
 - boli cardiace congenitale accelerate
 - Miocardită
- **Edem pulmonar non-cardiogen** (anomalia primară nu este presiunea capilară pulmonară crescută)
 - Perturbarea membranelor alveolo-capilare, de exemplu SDRA (pentru cauze, consultați SDRA)
 - Negativitate crescută a presiunii interstițiale, de exemplu, evacuarea rapidă a unui pneumotorax mare sau a revărsat pleural și astm acut sever
 - Impiedicarea drenajului limfatic prin blocarea limfatică, de exemplu, boli fibrotice și inflamatorii ale plămânilor și limfangita carcinomatoză
 - Mecanismul precis este necunoscut, de exemplu supradozajul cu narcotice (morfină, metadonă, dextropropoxifen), expunerea la mare altitudine și edem pulmonar neurogen

• Edemul pulmonar cardiogen mai poate fi clasificat astfel:

- Edemul pulmonar hipertensiv se prezintă cu semne și simptome de insuficiență cardiacă însoțită de hipertensiune arterială (sistolic > 140 mmHg) și funcție ventriculară stângă relativ conservată cu radiografie toracică compatibilă cu edem pulmonar acut. Acești pacienți sunt adesea euvolemici.
- Pacienții cu edem pulmonar normotensiv au tensiune arterială normală, supraîncărcare de volum cu sau fără funcție ventriculară stângă redusă.
- Pacienții cu edem pulmonar hipotensiv prezintă șoc cardiogen cu funcția ventriculară stângă deprimată semnificativ și edem pulmonar.

Fiziopatologia edemului pulmonar cardiogen

- Edemul pulmonar cardiogen este transudarea lichidului, macromoleculelor și globulelor roșii din capilarele pulmonare în interstițiu inițial și mai târziu în alveole și bronhiolă.
- În mod normal, interstițiul pulmonar este drenat eficient de limfatici. În edemul pulmonar rata de acumulare de lichid în interstițiu depășește capacitatea de drenaj a limfaticelor, ceea ce are ca rezultat acumularea de lichid în interstițiu.
- Diferiți factori care intervin în dezvoltarea edemului pulmonar pot fi rezumați după cum urmează:
 - Creșterea presiunii capilare pulmonare favorizând transudația lichidului.
 - Lărgirea joncțiunilor intercelulare endoteliale capilare pulmonare, permițând trecerea lichidului, macromoleculelor și globulelor roșii în interstițiu (edem interstițial).
 - Perturbarea joncțiunilor intercelulare dintre celulele de căptușeală alveolară, permițând lichidului, macromoleculelor și globulelor roșii să pătrundă în alveole (edem alveolar).

Etape de dezvoltare

- „Edem interstițial” - Aceasta este etapa incipientă în care edemul este limitat la interstițiu.
- „Edem alveolar”—Acest lucru apare mai târziu, cu lichid de edem, macromolecule și globule roșii care intră în alveole.

Caracteristicile clinice ale edemului pulmonar acut

- Dispnee și ortopnee severă
- Tuse care este inițial uscată, dar mai târziu cu expectorație copioasă, roz, spumoasă
- Anxietate, paloare, transpirație, cianoză
- Tahicardie, tahipnee

- Extremități reci, albastrii
- Ronci împrăstiați bilateral
- Crepitații bilaterale, predominant bazale
- Semne ale bolii cardiace subiacente
- Fără tratament eficient, există hipoxie progresivă, hipercapnie și acidoză. În cele din urmă, pacientul moare din cauza stopului respirator.

Investigatii

- Studiile de gaze din sângele arterial arată hipoxie. Inițial, pacientul are hipocapnie, dar în stadiile tardive se dezvoltă hipercapnie.

Caracteristicile radiologice ale edemului pulmonar acut

Gradul radiologic al edemului pulmonar

• Clasa 1	• Proeminența venelor lobului superior (semnul de mustață inversat; semnul de coarne
• Clasa 2 (edem interstițial)	<ul style="list-style-type: none"> • Liniile Kerley A—linii subțiri neramificate care iradiază din hil • Liniile Kerley B - linii subțiri transversale de 1-3 cm, văzute la baza plămânilor, situate perpendicular pe pleura • Încețoșarea conturului vaselor pulmonare centrale și a hilului din cauza edemului perivascular • „Manșetă endobronșică” – încețoșare observată în jurul vederii de capăt a bronhiilor
• Grad 3 (edem alveolar)	<ul style="list-style-type: none"> • Umbre pufoase bilaterale în câmpurile pulmonare • Confluența umbrelor pufoase în jurul hilului dând apariția „aripii liliacului” (opacitate perihilară bilaterală densă la hil, estompând spre periferie) • Revărsări pleurale în locuri mai puțin frecvente, cum ar fi revărsatul lamelar, revărsatul interlobar și revărsatul subpulmonar. Revărsatul interlobar poate da aspectul unei tumori, dar dispare odată cu tratament (de aici se numește „tumoare fantomă”, „disparând” sau „disparând”).

Tratamentul edemului pulmonar acut cardiogen

- Poziție sprijinită sau șezând cu picioarele atârând de-a lungul lateralului patului pentru a reduce întoarcerea venoasă.
- Oxigenare:
 - 100% oxigen, de preferință sub presiune pozitivă. Oxigenul corectează hipoxia, iar presiunea pozitivă crește presiunea intra-alveolară reducând transsudația lichidului.
 - Ventilația non-invazivă (VNI) poate fi încercată dacă saturația de oxigen rămâne sub 90%. VNI poate fi furnizată fie prin CPAP (presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii) fie prin ventilație binivel (suport inspirator și expirator, BiPAP). NIV mărește debitul cardiac, scade postsarcina ventriculară stângă, crește capacitatea reziduală funcțională și mecanica respiratorie și reduce munca de respirație.
- Morfina 2-5 mg intravenos lent și repetat dacă este necesar, reduce anxietatea și reduce întoarcerea venoasă.
- Diuretice de ansă intravenoase, de exemplu furosemid 40-100 mg (medicament la alegere), acid etacrinic 40-100 mg sau bumetanid 1 mg.
 - Prin diureză reduc volumul sanguin circulant și grăbesc ameliorarea edemului pulmonar.
 - Furosemidul intravenos are o acțiune venodilatatoare prin care reduce întoarcerea venoasă. Acest efect apare în câteva minute, în timp ce diureza poate dura 30 de minute.
 - Diureticele trebuie evitate în edemul pulmonar hipertensiv, deoarece pacienții sunt de obicei euvolemici sau chiar hipovolemici.
- Vasodilatatoare:
 - Reducerea preîncărcării cu nitrați sublingual (5-10 mg dinitrat de izosorbid) sau nitroglicerină intravenos (5-100 pg/minut sub formă de perfuzie). Doza inițială recomandată de nitroglicerină este de 10-20 pg/minut și este crescută în trepte de 5 pg/minut la fiecare 3-5 minute, după cum este necesar. Tahifilaxia este frecventă, necesitând dozare incrementală. Efectele adverse majore ale nitraților sunt hipotensiunea arterială, tahicardia și cefaleea.

- Reducerea postsarcina cu nitroprusiat de sodiu intravenos 20--30 pg/minut la pacienții cu tensiune arterială sistolică mai mare de 100 mmHg. Nitroprusiatul este deosebit de util în situațiile în care este necesară reducerea acută a postsarcinii, inclusiv urgență hipertensivă, insuficiență aortică acută, insuficiență mitrală acută și defect septal ventricular acut. Complicația majoră a terapiei cu nitroprusiat este hipotensiunea arterială și toxicitatea datorată acumulării de cianuri sau tiocianat. Acest lucru apare de obicei numai la pacienții care au primit doze mari de nitroprusiat timp de 24 de ore sau mai mult, de obicei la pacienții cu insuficiență renală.
- Nesiritida, o formă recombinată a peptidei natriuretice umane de tip B (BNP), este un vasodilatator venos și arterial care poate potența și efectul diureticelor. Se administrează intravenos sub formă de bolus de 2 μ g/kg urmat de o perfuzie de 0,01 μ g/kg/minut. Hipotensiune arterială și înrăutățirea funcțiilor renale sunt efecte secundare importante.
- Agenți inotropi: Pentru a crește contractilitatea miocardului, agenții inotropi au fost utili în edemul pulmonar hipotensiv sau șocul cardiogen. Dopamina intravenoasă sau dobutamină sunt cel mai des folosite în acest scop. Noradrenalina poate fi utilizată dacă nu există niciun răspuns.
 - Dobutamina este utilă la pacienții cu edem pulmonar cu tensiune arterială normală sau scăzută.
 - Dopamina este preferată în locul dobutaminei, dacă este prezent și șocul.
 - Digitalica intravenoasă nu are rol în edemul pulmonar; cu toate acestea, în prezența tahicardiei supraventriculare cu frecvență ventriculară rapidă, digoxina intravenoasă (0,5 mg) poate fi utilă.
 - Milrinona crește starea contractilă a inimii și reduce rezistența vasculară sistemică, ambele scad postîncărcarea ventriculului stâng și presiunile de umplere. Doza de încărcare este de 50 μ g/kg timp de 10 minute, urmată de o doză de întreținere de 0,375-0,5 μ g/minut. Cu toate acestea, nu este recomandat în prezent, deoarece crește riscul de aritmii care pun viața în pericol.
 - Levosimendan, un nou sensibilizator de calciu care îmbunătățește contractilitatea cardiacă prin legarea de troponina-C în miocitele cardiace și are proprietăți vasodilatatoare, are efecte hemodinamice și clinice benefice la pacienții cu edem pulmonar acut.
- Aminofilina intravenoasă 250--500 mg diminuează bronhoconstricția, crește fluxul sanguin renal și excreția de sodiu (prin diureză) și crește contractilitatea miocardică.
- Monitorizarea presiunii intra-arteriale și a presiunilor vasculare pulmonare printr-un cateter Swan-Ganz în cazuri selectate.
- În cazurile refractare pot fi aplicate garouri rotative pe membre. Garourile cu presiune chiar deasupra diastolică sunt aplicate pe trei din cele patru membre și rotite la fiecare 15 minute. Cu toate acestea, eficacitatea lor nu este dovedită.
- Ultrafiltrarea (o metodă de îndepărtare a lichidelor) poate fi utilă la pacienții cu disfuncție renală și rezistență așteptată la diuretice.
- Corectarea cauzelor precipitante, cum ar fi infecția sau aritmiile.
- Tratamentul cauzei subiacente.

Q. Definiți ortopneea, trepopneea și platypneea.

- Ortopnee
 - Dispneea care se dezvoltă în decubit și se ameliorează stând în picioare.
 - Apare în câteva minute de la asumarea poziției culcate.
 - Apare în insuficiența cardiacă stângă.
- Platypneea
 - Dispneea care se dezvoltă în poziție verticală și se ameliorează în decubit dorsal.
 - Apare în trombul atrial stâng, mixomul atrial stâng și fistula arteriovenoasă pulmonară.
- Trepopneea
 - Dispneea care apare numai în decubit lateral stâng sau drept.
 - Poate apărea la pacienții cu patologia unui plămân și insuficiență cardiacă congestivă cronică.

Q. Definiți insuficiența cardiacă. Discuțați tipurile, cauzele comune, patofiziologia, caracteristicile clinice și managementul insuficienței cardiace.

Definiție

- Insuficiența cardiacă sau insuficiența cardiacă este definită ca o stare în care ventriculii la presiuni de umplere normale (adică volum intravascular adecvat) nu pot menține un debit cardiac adecvat pentru a satisface nevoile metabolice ale țesuturilor periferice sau pot face acest lucru numai cu o presiune de umplere crescută. Rezultă din orice afectare structurală sau funcțională a umplerii ventriculare sau a ejeției de sânge.

- Termenul de insuficiență cardiacă este preferat față de termenul mai vechi de insuficiență cardiacă congestivă deoarece nu toți pacienții cu insuficiență cardiacă au suprasolicitare de volum.

Fiziopatologia

Conceptul de preîncărcare, postîncărcare și contractilitate miocardică

- **Preîncărcare**—Se referă la presiunea care umple ventriculul stâng în timpul diastolei. Se măsoară fie direct ca presiunea finală diastolică a ventriculului stâng, fie indirect și mai frecvent ca presiunea arterei pulmonare (PAWP). Principalii determinanți ai preîncărcării sunt complianța ventriculară stângă și întoarcerea venoasă
 - **Postîncărcare** — Se referă la presiunea față de care se contractă ventriculul stâng și este măsurată ca presiunea aortică medie. Principalii determinanți ai postsarcinii sunt rezistența periferică totală și dimensiunea ventriculului stâng
 - **Contractilitatea miocardică (stare inotropă)** - aceasta depinde în principal de activitatea nervoasă adrenergică și de nivelurile ν ale catecolaminelor circulante.
-
- Insuficiența cardiacă se caracterizează printr-o scădere a debitului cardiac (cu excepția insuficienței cu debit mare). Debitul cardiac este, la rândul său, o funcție de preîncărcare, postîncărcare și contractilitatea miocardică. În insuficiența cardiacă, preîncărcarea este crescută, postsarcina este crescută și contractilitatea miocardică este scăzută.
 - În stadiile inițiale ale insuficienței cardiace, reducerea debitului cardiac produce anumite mecanisme compensatorii. Aceste mecanisme compensatorii sunt inițial benefice, dar ulterior devin contraproductive și reprezintă majoritatea manifestărilor insuficienței cardiace. Aceste mecanisme compensatorii sunt mediate prin sistemul renină-angiotensină și sistemul nervos autonom. Aceste mecanisme sunt discutate mai jos.
 - Creșterea contractilității miocardice: pe măsură ce ventriculul se dilată (rezultând o preîncărcare crescută), contractilitatea ventriculară crește, rezultând un volum relativ crescut de sânge ejectat (legea Frank-Starling). Cu toate acestea, există o limită până la care celulele miocardice pot fi întinse astfel încât să le sporească contractilitatea și dincolo de această limită, contractilitatea lor se diminuează. Creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng sunt transmise venelor pulmonare, ceea ce are ca rezultat transudația alveolară a lichidului și congestia pulmonară. În cele din urmă, cererea de oxigen este sporită datorită contractilității crescute.
 - Hipertrofia miocardică apare din cauza supraîncărcării de volum și presiune în ventricul și ajută la creșterea contractilității și, prin urmare, la creșterea debitului cardiac. Cu toate acestea, produce o cerere crescută de oxigen și o complianță redusă a ventriculului, ceea ce duce la o preîncărcare crescută care este din nou transmisă la sistemul vascular pulmonar.
 - Stimularea simpatică are ca rezultat o vasoconstricție periferică care, la rândul său, duce la retenția de sare și apă datorită efectelor directe și indirecte asupra sistemului renină-angiotensină. Stimularea simpatică produce, de asemenea, ritmul cardiac crescut și îmbunătățește contractilitatea. Postsarcina crescută poate fi dăunătoare, deoarece tinde să reducă debitul cardiac și crește cererea de oxigen a inimii.
 - Remodelarea miocardică: Mecanismul fundamental care stă la baza naturii progresive a funcției dis miocardice a fost numit remodelare. Modificările importante în structura și funcția miocardului includ hipertrofia și apoptoza (moartea celulară programată) a miocitelor și modificări ale cantității și compoziției matricei extracelulare. Remodelarea implică nu numai zona ischemică, ci și miocardul viabil, având ca rezultat pierderea treptată a contractilității pe o perioadă de timp.

Tipuri de insuficiență cardiacă

Insuficiență cardiacă acută și cronică

- Insuficiența cardiacă acută se dezvoltă brusc. Reducerea bruscă a debitului cardiac are ca rezultat hipotensiune arterială sistemică fără edem periferic. Cele mai bune exemple sunt infarctul miocardic acut și ruptura unei valve cardiace.
- Insuficiența cardiacă cronică se dezvoltă treptat. Aici presiunea arterială sistemică este bine menținută, dar se acumulează edem. Cele mai bune exemple sunt cardiomiopatia dilatativă și boala multivalvulară.
- Insuficiența cardiacă compensată implică faptul că modificările compensatorii au prevenit dezvoltarea insuficienței cardiace manifeste. O insultă minoră, cum ar fi o infecție, poate precipita insuficiență cardiacă severă.

Insuficiență cardiacă cu putere scăzută și cu putere mare

- Insuficiența cardiacă cu debit scăzut este asociată cu un debit cardiac scăzut. Inima nu reușește să genereze o putere adecvată sau poate face acest lucru cu presiuni mari de umplere. Cele mai bune exemple sunt insuficiența cardiacă asociată cu boala cardiacă ischemică, hipertensiunea arterială, cardiomiopatia, bolile valvulare și bolile pericardice.
- În insuficiența cardiacă cu debit mare, inima nu reușește să mențină o circulație suficientă în ciuda unui debit cardiac crescut (definit ca debit cardiac >8 Uminut sau un indice cardiac $>3,9$ Uminut/ m^2). Cele mai bune exemple sunt insuficiența cardiacă asociată cu

hipertiroidism, anemie, sarcină, fistule arteriovenoase, beriberi și boala Paget. Problema fiziologică primară de bază în insuficiența cardiacă cu debit mare este rezistența vasculară sistemică redusă. Acest lucru se datorează fie șuntului arteriovenos sistemic, fie vasodilației periferice. Ambele scenarii pot duce la o scădere a tensiunii arteriale sistemice, o caracteristică a insuficienței cardiace cu debit scăzut. Acest lucru poate duce la activarea neuronală simpatică, o creștere compensatorie a debitului cardiac și activarea neurohormonală. Acest proces, la rândul său, poate provoca retenție de sare și apă și insuficiență cardiacă clinică evidentă. Astfel, retenția de apă și sare, apare atât în insuficiența cardiacă cu debit scăzut, cât și în cazul unui debit mare, datorită unui răspuns neurohormonal similar la hipotensiunea arterială. În primul se datorează debitului cardiac scăzut, iar în cel din urmă datorită rezistenței vasculare sistemice reduse. În cazul insuficienței cardiace cu debit mare, este posibil ca pacienții să aibă periferii mai calde decât reci din cauza rezistenței vasculare sistemice scăzute și a vasodilației periferice. Insuficiența cardiacă dreaptă este proeminentă în deficiența de tiamină (beriberi umed).

Insuficiență cardiacă stângă, dreaptă și biventriculară

- „Partea stângă” este un termen pentru unitatea funcțională a atriului stâng, a ventriculului stâng, a valvei mitrale și a valvei aortice.
- „Partea dreaptă” este un termen pentru unitatea funcțională a atriului drept, ventriculului drept, valvei tricuspide și valvei pulmonare.

Insuficiență cardiacă pe partea stângă (ventriculară stângă).

- Excesul de lichid se acumulează în amonte în spatele ventriculului stâng defect.
- Există o reducere a debitului ventricular stâng, creșterea presiunii atriale stângi și creșterea presiunii venoase pulmonare.
 - Creșterea acută a presiunii atriale stângi provoacă congestie pulmonară și edem pulmonar, de exemplu infarct miocardic.
 - Creșterea treptată a presiunii atriale stângi determină hipertensiune pulmonară reflexă, dar nu edem pulmonar, de exemplu stenoza aortică.

Insuficiență cardiacă pe partea dreaptă (ventriculară dreaptă).

- Excesul de lichid se acumulează în amonte în spatele ventriculului drept defect.
- Există o reducere a debitului ventricular drept care are ca rezultat congestie venoasă sistemică.
- Cele mai bune exemple sunt cor pulmonale, stenoza valvulară pulmonară și emboliile pulmonare multiple.

Insuficiență cardiacă biventriculară

- Există o insuficiență atât a ventriculului stâng, cât și a celui drept.
- Cele mai bune exemple sunt:
 - a. Procesele de boală care afectează ambii ventriculi, cum ar fi cardiomiopatia dilatată și boala cardiacă ischemică.
 - b. Boli ale inimii stângi care conduc la creșterea cronică a presiunii atriale stângi, hipertensiune pulmonară și insuficiență ventriculară dreaptă ulterioară.

Insuficiență cardiacă înainte și înapoi

- Insuficiența cardiacă directă este caracterizată prin scăderea debitului cardiac și perfuzia inadecvată a organelor care duce la o perfuzie tisulară slabă. Perfuzia renală slabă are ca rezultat activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron producând o absorbție excesivă a sodiului de către tubii renali.
- Insuficiența cardiacă inversă se caracterizează printr-un debit cardiac normal, dar retenție marcată de sare și apă și congestie venoasă pulmonară și sistemică.

Insuficiență cardiacă sistolică și diastolică

- Insuficiența cardiacă sistolică (cunoscută și sub numele de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă) se caracterizează printr-o anomalie a contracției ventriculare. Frația de ejeție este de obicei sub 40%.
- Insuficiență cardiacă diastolică (cunoscută și ca insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată):
 - Se caracterizează printr-o relaxare ventriculară afectată și o rigiditate ventriculară crescută, rezultând o umplere redusă (disfuncție diastolică).
 - Diagnosticul insuficienței cardiace diastolice se bazează pe trei caracteristici - semne sau simptome de insuficiență cardiacă (de obicei dispnee), funcție sistolică normală a VS și disfuncție diastolică a VS (folosind ecocardiografie sau presiune invazivă a capilarului pulmonar).
 - Anumite afecțiuni precum ischemia, hipertrofia ventriculară stângă, hipertensiunea arterială și stenoza aortică predispon la disfuncția diastolică.
 - Supraviețuire similară cu insuficiența cardiacă sistolică.
 - Inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină și blocanții P nu oferă beneficii semnificative în ceea ce privește rezultatul.
- Simptomele ICC pot fi identice indiferent dacă eșecul este secundar disfuncției sistolice sau diastolice.

Factori de risc pentru insuficiența cardiacă

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune arterială • Diabet zaharat • Utilizarea de substanțe cardiotoxice (de exemplu alcool, tutun și cocaină) • Hipercalciemia | <ul style="list-style-type: none"> • Tulburări tiroidiene • Tahicardie persistentă • Boala coronariană |
|---|---|

Cauze comune ale insuficienței cardiace**Supraîncărcare de presiune a ventriculului**

- Hipertensiune arterială sistemică
- Hipertensiune pulmonară
- Stenoza aortică
- Stenoza pulmonară

Supraîncărcare de volum a ventriculului

- Condiții asociate cu cererea metabolică crescută
- Insuficiență mitrală
- Regurgitare aortică
- Defectul septului ventricular
- Ductus arteriosus patent

Obstrucția afluxului ventriculului

- Stenoza mitrală
- Stenoza tricuspidiană
- Fibroza endomiocardică

Funcția ventriculară afectată

- Boala miocardică difuză
 - Miocardită
 - Cardiomiopatie
- Boala miocardică segmentară
- Infarct miocardic (boală cardiacă ischemică)

- În practică, cele mai frecvent întâlnite cauze ale insuficienței cardiace sunt cardiopatia ischemică, cardiopatia hipertensivă și valvulopatiile.

Cauze precipitante și agravante ale insuficienței cardiace

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Infecții • Anemie, sarcină, tireotoxicoză • Aritmii cardiace • Boli de inimă supravenătoare cum ar fi miocardita, endocardită infecțioasă, infarct miocardic | <ul style="list-style-type: none"> • Embolie pulmonară • Medicamente precum 13-blocante, disopiramidă, corticoste și AINS • Excesul de sare • Stresul fizic și emoțional • Respectarea slabă a terapiei |
|---|--|

Manifestări clinice ale insuficienței cardiace*Dispnee*

- Dispneea este inițial de efort, dar se agravează progresiv până la un stadiu de dispnee chiar și în repaus.
- Mecanismele care stau la baza dispneei includ:
 - Edemul pulmonar interstițial care înconjoară capilarele pulmonare stimulează receptorii juxtacapilari (receptorii J). Acest lucru provoacă o „respirație rapidă și superficială” mediată prin reflex, a dispneei cardiace.
 - Oboseala mușchilor respiratori
 - Mucoasa bronsică! edem
 - Creșterea producției de mucus bronșic

Orth opnoea

- Dispneea care apare la scurt timp după culcare și ameliorată stând în picioare este cunoscută sub numele de ortopnee.
- Tusea nocturnă are aceeași semnificație ca și ortopneea.
- Mecanismele care stau la baza ortopneei includ - în postura culcat - următoarele
 - Retur venos crescut de la membrele inferioare și abdomen la plămâni
 - Ridicarea diafragmei
 - Reabsorbția edemului periferic care s-a acumulat în ambulanță

Dispneea Nocturnă Paroxistică (I'NL)i

- Acesta este un atac de scurtare severă a respirației și tuse care apare de obicei noaptea, trezirea pacientului din somn. Dispneea paroxistică nocturnă (PND) persistă chiar și după ce ați stat în poziție verticală, în timp ce ortopneea simplă este ameliorată stând în poziție verticală.
- Mecanismele care stau la baza PND includ:
 - Deprimarea centrului respirator în timpul somnului
 - Stimularea adrenergică redusă a miocardului pe timp de noapte, ducând la încălcarea suplimentară a funcției miocardice
 - În plus, mecanismele care provoacă ortopnee contribuie, de asemenea, la PND

Astmul cardiac

- Acest lucru este strâns legat de PND și tusea nocturnă. Se caracterizează prin respirație șuierătoare secundară bronhospasmului, cea mai proeminentă noaptea. Edemul pulmonar acut este o formă severă de astm cardiac.
- Explicația clasică pentru respirația șuierătoare în insuficiența cardiacă este că este cauzată de edem pulmonar și edem însoțitor de perete bronhic. Cu toate acestea, acum se crede că este cauzată de hiperreactivitatea bronșică.

Edem pulmonar acut

- Este o formă severă de astm cardiac care rezultă din creșterea marcată a presiunii capilare pulmonare care duce la edem alveolar.
- Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin dispnee severă, tuse cu expectorație spumoasă copioasă, rozalie și crepitații bilaterale.

Respirația Cheyne-Stokes

- Un tip de respirație periodică cu perioade alternative de apnee și hiperventilație observată în insuficiența cardiacă avansată.
- Mecanismele care stau la baza respirației Cheyne-Stokes includ:
 - Scăderea sensibilității centrului respirator la PCO₂ arterial este mecanismul principal.
 - Prelungirea timpului de circulație de la plămâni la creier care apare în insuficiența cardiacă.

Nocturie

- O caracteristică a insuficienței cardiace precoc.
- Mecanismul de bază este o perfuzie renală mai bună și o diureză pe timp de noapte când pacientul este în decubit dorsal.

Simptome cerebrale

- Confuzie, dificultate de concentrare, tulburări de memorie, cefalee, insomnie și anxietate.
- Mecanismele de bază includ:
 - Hipoxemie arterială
 - Perfuzie cerebrală redusă

Simptome nespecifice

- Oboseală și slăbiciune din cauza perfuziei reduse a mușchilor scheletici
- Febră de grad scăzut de la reducerea fluxului cutanat
- Anorexie, greață, dureri abdominale și plenitudine din congestia ficatului și a sistemului venos portal

Edem cardiac

- Din cauza gravitației, edemul cardiac se acumulează peste părțile dependente. La pacienții ambulanți apare simetric la nivelul picioarelor, în special în regiunea pretibială și în jurul gleznelor. Este mai puțin dimineața și mai mult spre seară. Edemul este sacral la pacienții imobilizați la pat.
- În stadii avansate există anasarca cu edem lichid care se acumulează în tot corpul. Fața și brațele sunt de obicei scutite până în stadiile terminale.

Cianoză

- Afectează în principal buzele și paturile de unghii.
- Extremitățile sunt reci și palide din cauza fluxului sanguin redus și, de asemenea, cianozate.

Puls

- Tahicardie sinusala.
- Pulsus alternans este un semn de insuficiență cardiacă severă.

Tensiunea arterială

- Scăderea presiunii pulsului datorită volumului de cursă redus.
- Tensiunea arterială diastolică poate fi ușor crescută ocazional, din cauza vasoconstricției generalizate.
- Hipotensiunea arterială este proeminentă în insuficiența cardiacă acută.

Presiunea venoasă jugulară

- Presiunea venoasă jugulară este crescută ca urmare a presiunii venoase sistemice crescute.
- În stadiile incipiente, presiunea venoasă jugulară poate să nu fie crescută în repaus. Dar devine ridicată:
 - În timpul și imediat după exercițiu.
 - Cu presiune susținută pe abdomen (reflux hepatojugular sau abdominogugular pozitiv). Un reflux jugular abdomino pozitiv sugerează o complianță redusă a ventriculului drept, astfel încât ventriculul drept nu poate găzdui o creștere a întoarcerii venoase.

Al treilea sunet al inimii și al patrulea sunet al inimii

- Prezența unui al treilea zgomot cardiac la un adult sugerează foarte mult insuficiența cardiacă.
- Prezența oricăreia dintre cele două (S_3 sau S_4) este cunoscut ca ritm triplu ($S_1, + S_2 + S_3$ sau $S_1 + S_2 + S_4$).
- Prezența ambelor (S_3 și S_4) este cunoscut ca ritm cvadruplu ($S_1 + S_2 + S_3 + S_4$).
- În unele cazuri, S_3 și S_4 fuzionează pentru a deveni un singur sunet care sună ca un ritm triplu, dar cunoscut sub numele de galop de însumare.
- Timpul lui S_1, S_2 și oricare dintre S_3 sau S_4 , în asociere cu o frecvență cardiacă crescută are ca rezultat o cadență caracteristică unui „galop”, când este cunoscut sub numele de ritm de galop (S_3 galop sau S_4 galop).

Sistemul respirator

- Crepitații inspiratorii peste bazele pulmonare.
- La pacienții cu edem pulmonar, crepitațiile sunt groasre și se aud pe scară largă pe ambele câmpuri pulmonare asociate cu ronhii expiratori.

Ficat (hepatomegalie congestivă)

- Durere în cadranul superior drept de la întinderea capsulei ficatului.
- Ficatul este mărit și sensibil din cauza hipertensiunii venoase sistemice.
- Ciroza cardiacă apare în insuficiența cardiacă prelungită care are ca rezultat atrofia și necroza centrilobulară a celulelor hepatice, ducând ulterior la fibroză extinsă.
- Hipoglicemia poate apărea în cazuri de lungă durată din cauza epuizării rezervelor hepatice de glicogen și a creșterii producției de acid lactic din glucoză, indusă de hipoxie.
- Cu hepatomegalie prelungită, splina poate deveni, de asemenea, mărită.
- Icterul este o caracteristică tardivă caracterizată prin hiperbilirubinemie atât de tip conjugat, cât și de tip neconjugat. În congestia hepatică acută, icterul este sever, iar enzimele sunt semnificativ crescute.

Efuziune pleurală, ascită și efuziune pericardică

- Revărsatul pleural este mai frecvent pe partea dreaptă și rezultă din creșterea presiunii capilare pleurale și transudația lichidului în spațiul pleural.
- Ascita rezultă din transudația secundară presiunilor crescute în venele hepatice, venele porte și venele care drenează peritoneul.
- Revărsatul pericardic poate apărea rar.

Rinichi

- Oliguria
- Sodiul urinar este scăzut, greutatea specifică este mare și conține proteine (mai puțin de 1 g/zi).
- Azotemia prerenală este frecventă. Ureea din sânge este de obicei crescută disproporționat cu creatinina serică.

Cașexia cardiacă

- Insuficiența cardiacă avansată este asociată cu anorexie severă, scădere în greutate și malnutriție.

Caracteristici hematologice

- Anemia în insuficiența cardiacă este frecventă și se dezvoltă ca urmare a unei interacțiuni complexe dintre deficitul de fier, bolile renale, producția redusă de eritropoietină și producția de citokine. Pierderea de sânge poate contribui.

Studii de diagnostic comune

- Radiografia toracică poate evidenția cardiomegalie, proeminența venelor lobului superior, liniile Kerley A și B și alte caracteristici ale edemului pulmonar.
 - Proeminența venelor lobului superior
 - Liniile Kerley B - limfatice periferice îngorgate văzute în lobul inferior
 - Tumora fantomă - lichid în fisurile orizontale sau oblice ale plămânilor; dispăre cu diuretice
 - „Aripă de liliac” – semne bronhovasculare crescute (cunoscute și sub numele de semne de mustață inversată)
 - Revărsat pleural (bilateral sau unilateral)
 - Cardiomegalie
- Electrocardiografie (poate arăta prezența hipertrofiei ventriculare, anomalii atriale, aritmii, anomalii de conducere, IM anterior și ischemie activă).
- Peptida natriuretică cerebrală (BNP).
 - Nivelurile serice de BNP și NT-proBNP sunt crescute în CHF. Aceste teste sunt foarte sensibile pentru diagnosticarea insuficienței cardiace ca cauză a dispneei și sunt adesea folosite pentru a diferenția cauza cardiacă de cea respiratorie a dispneei acute în secțiile de urgență. Acești markeri sunt utilizați și ca predictori independenți de mortalitate la pacienții cu ICC.
- Evaluarea fracției de ejeecție, a funcțiilor valvulare și a dimensiunii și formei camerei prin ecocardiografie. De asemenea, poate face diferența între insuficiența cardiacă sistolică și diastolică.
- Evaluarea fracției de ejeecție prin ventriculografie cu radionuclizi.
- Test de efort și cateterism cardiac, dacă este indicat.
- Monitorizare Holter ambulatorie dacă se suspectează aritmii.
- Funcțiile renale și hepatice ca bază.
- Teste ale funcției tiroidiene pentru a exclude boala tiroidiană oculta.

Managementul insuficienței cardiace

- Odihnă fizică și emoțională.
 - Repausul absolut la pat este rareori necesar.
 - Se pot folosi doze mici de tranchilizante.
- Corectarea obezității prin limitarea aportului caloric.
- Dietă cu conținut limitat de sare și evitarea medicamentelor care rețin sare (de exemplu, AINS).
 - În insuficiență cardiacă ușoară, restricție ușoară de sodiu
 - În insuficiența cardiacă mai severă, control mai rigid al aportului de sodiu (1-2 g/zi)
 - În insuficiența cardiacă severă, aportul de clorură de sodiu trebuie să fie mai mic de 0,5-1 g/zi
 - Restricționarea aportului de apă este recomandată numai în cele mai severe cazuri

Notă: Dieta normală conține 6-10 g clorură de sodiu

- Inhibitori ECA (discuțati mai târziu) - Recomandați pentru toți pacienții cu insuficiența cardiacă, indiferent dacă simptomele sunt ușoare, moderate sau severe, cu excepția cazului în care nu sunt tolerați sau contraindicați.
- P-blocante (discutate mai târziu) - Recomandate pentru toți pacienții cu ICC (cu excepția cazurilor foarte severe) care rămân ușor până la moderat simptomatice în ciuda dozelor adecvate de inhibitori ai ECA.
- Diuretice (discutate mai târziu) - Se utilizează dacă pacientul are supraîncărcare de volum.

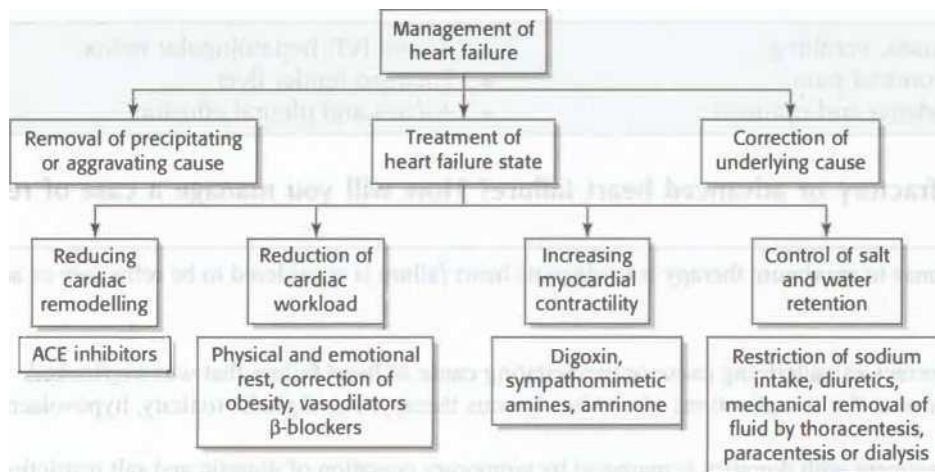
Notă: Inhibitorii ECA și P-blocantele reduc mortalitatea la pacienții cu IM anterior. Inhibitorii ECA reduc, de asemenea, apariția insuficienței cardiace simptomatice după IM

- Digoxină — Pentru detalii cu privire la terapia cu digoxină, consultați mai târziu.
- Blocarea receptorilor de aldosteron cu spironolactonă este recomandată pacienților care rămân sever simptomatice în ciuda dozelor adecvate de inhibitori ai ECA și diuretice. Aldosteronul favorizează fibroza la nivelul inimii și contribuie la rigiditatea diastolică. Spironolactona reduce mortalitatea cauzată de insuficiența cardiacă.

- Vasodilatatoare—Pentru detalii cu privire la terapia vasodilatatoare, consultați mai târziu.
- Amine simpatomimetice—Pentru detalii referitoare la aminele simpatomimetice, consultați „șoc”.
 - Aminele simpatomimetice îmbunătățesc contractilitatea miocardică în insuficiența cardiacă. Acestea sunt dopamina, dobutamină, adrenalina și izoproterenolul (izoprenalina). Dintre aceste medicamente, dopamina și dobutamina sunt folosite în insuficiența cardiacă acută sau refractară.
 - Dopamina este utilă în insuficiența cardiacă asociată cu hipotensiune arterială.
 - Dobutamina (infuzie intravenoasă continuă de 2,5-10 $\mu\text{g/kg/minut}$) este utilă în insuficiența cardiacă acută fără hipotensiune arterială.
 - Cu toate acestea, toți agenții inotropi, cu excepția digoxinei, au fost asociați cu o mortalitate excesivă și ar trebui rezervați pacienților care nu răspund la medicamentele orale tradiționale pentru insuficiența cardiacă.
 - Agenții inotropi (inclusiv milrinona și amrinona) pot fi utilizați pe termen scurt pentru a stabili șocul cardiogen și pentru a permite alte terapii, inclusiv revascularizarea, repararea valvelor sau inițierea unor terapii mai tradiționale. În plus, agenții inotropi pot fi utilizați pentru a lega un pacient la transplantul cardiac sau inserarea unui dispozitiv de asistență ventriculară stângă. În cele din urmă, agenții inotropi pot fi utilizați ca atenuare atunci când insuficiența cardiacă devine refractară și pacientul nu este candidat nici pentru transplant cardiac, nici pentru un dispozitiv de asistență ventriculară.
- Amrinona și milrinona sunt inhibitori ai fosfodiesterazei III cu acțiuni inotrope și vasodilatatoare pozitive. Acționează prin creșterea contractilității și dilatarea patului vascular sistemic. Utilizat la pacienții internați cu CHE severă
- Îndepărtarea mecanică a lichidului prin toracenteză, paracenteză și dializă sunt măsuri utilizate în cazurile severe.
- Antagoniști ai vasopresinei:
 - Niveluri crescute de vasopresină găsite la pacienții cu insuficiență cardiacă.
 - Acțiunea pe V_2 receptorii produce retenție de apă și hiponatremie care măresc sarcina de muncă a inimii. Acțiunea asupra receptorilor V_1 provoacă vasoconstricție, care crește din nou sarcina de lucru asupra inimii. Vasopresina joacă, de asemenea, un rol cheie în remodelarea patologică a miocardului.
 - Tolvaptan, un antagonist al receptorilor V_2 , s-a dovedit a fi benefic în insuficiența cardiacă.
- Mixcelane
 - Terapia de anticoagulare este indicată la pacienții cu insuficiență cardiacă care prezintă risc de tromboembolism (pacienți cu fibrilație atrială, boală valvulară cardiacă, tromb ventricular stâng documentat sau antecedente de accident vascular cerebral embolic). Poate fi administrat și la pacienții cu o fracție de eiecție foarte scăzută.
 - Blocanții receptorilor de angiotensină sunt, de asemenea, eficienți și pot fi utilizați în locul inhibitorilor ECA dacă aceștia din urmă nu pot fi utilizați.
 - Suplimentarea cu acizi grași polinesaturați Omega-3 (PUFA) este rezonabil de utilizat ca terapie adjuvantă la pacienții cu simptome de clasa II-IV NYHA pentru a reduce mortalitatea și spitalizările cardiovasculare.
 - Stimularea biventriculară și defibrilatorul cardioverter implantabil (ICD) la un grup selectat de pacienți.

Luați în considerare plasarea unui ICD pentru a monitoriza ritmul și ritmul cardiac și pentru a corecta aritmia la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și o fracție de eiecție mai mică de 30%.

Terapia de resincronizare cardiacă (stimulare biventriculară) la pacienții cu o fracțiune de eiecție $<35\%$, un interval **QRS** >150 msec și simptome în ciuda terapiei medicale maxime.
 - Opțiunile de tratament chirurgical includ anevrismectomia ventriculară stângă, dispozitivele de asistență ventriculară stângă și transplantul cardiac.
- Managementul general al insuficienței cardiace este rezumat în diagrama de flux de mai jos.



Pași în managementul insuficienței cardiace cronice

Clasa	Clasa funcțională II	Clasa funcțională III	Clasa funcțională IV
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitori ECA • p-blocante 	<ul style="list-style-type: none"> • Restricție ușoară de activitate • Sodiu ușor restricție • Inhibitori ECA • 13-blocante • Diuretice (pentru volum suprasarcina) • Digoxină (dacă apar persista) • Antagonist aldosteronului (de exemplu, 	<ul style="list-style-type: none"> • Restricție moderată de activitate • Sodiu moderat restricție • Diuretice • Spironolactonă • Inhibitori ECA • 13-blocante • Digoxină • Vasodilatatoare directe (dacă inhibitori ECA contraindicat sau prost tolerat) 	<ul style="list-style-type: none"> • Restricție severă a activitate • Sodiu sever restricție • Diuretice • Spironolactonă • Inhibitori ECA • Digoxină • Dopamină intravenoasă/ dobutamina si amrinonă (dacă este

*Notă: Pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II NYHA trebuie să aibă antecedente de spitalizare cardiovasculară sau niveluri plasmatice crescute de peptide natriuretice pentru a fi luate în considerare pentru antagoniștii receptorilor de aldosteron.

Q. Discutați patogeneza ascitei în insuficiența cardiacă congestivă.

- Creșterea presiunii venoase hepatice și a presiunii venoase portale duce la transudarea lichidului în cavitatea peritoneală.
- Scăderea perfuziei renale duce la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care, la rândul său, este responsabil pentru retenția de sare și apă (contribuind la ascită și edem).
- Congestia tractului gastrointestinal are ca rezultat scăderea apetitului și a aportului de proteine, ducând la hipoproteinemie (contribuind la ascită și edem).
- Insuficiența cardiacă congestivă cronică duce la ciroză cardiacă care duce la ascită.

Î. Care sunt caracteristicile insuficienței ventriculare stângi (insuficiența pe partea stângă; insuficiență cardiacă stângă)?

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dispnee, ortopnee, • Dispneea paroxistică nocturnă (PND) • Nocturie • Edem pulmonar acut • Tahipnee, paloare, transpirație | <ul style="list-style-type: none"> • Pulsus alternans • Presiune îngustă a pulsului • S₃ galop de origine ventriculară stângă • S₄ galop • Crepitații bazale |
|--|---|

Î. Care sunt caracteristicile insuficienței ventriculare drepte (insuficiența pe partea dreaptă; insuficiență cardiacă dreaptă)?

- Când răspunsul la terapia maximă este inadecvat, insuficiența cardiacă este considerată refractară sau avansată.

management

- Căutați și corectați o cauză subiacentă sau o cauză precipitantă a insuficienței cardiace care a fost trecută cu vederea.
- Căutați și corectați complicațiile terapiei excesiv de viguroase, de exemplu toxicitate digitalică, hipovolemie sau dezechilibru electrolic.

††† Tratamentul excesiv de zelos cu diuretice este gestionat prin oprirea temporară a restricției de diuretice și sare.

- Digoxina este o glicozidă purificată din planta *Digitalis lanata*.

Acțiune

- Crește contractilitatea miocardică.
- Prelungește perioada refractară a nodului AV, încetinind astfel frecvența ventriculară.
- Vasodilatația reflexă de la retragerea activității constrictoare simpatice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

Farmacocinetica

- Biodisponibilitatea tabletei de digoxină este de 60-80%.
- Plasma conține doar 1 % din rezervele de digoxină din organism, restul este probabil legat de țesut. Prin urmare, digoxina nu este eliminată eficient din organism prin dializă.
- Concentrația de digoxină în inimă este de 30 de ori mai mare decât cea din plasmă.

-
- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Anorexie, greață, vărsături• Durere ipocondrială dreaptă• Edem periferic și cianoză | <ul style="list-style-type: none">• JVP crescută, reflux hepatojugular• Ficat sensibil mărit• Ascita și revărsat pleural |
|---|--|

Î. Ce este insuficiența cardiacă refractară sau avansată? Cum veți gestiona un caz de insuficiență cardiacă refractară?

- Hiponatremia se tratează cu întreruperea temporară a terapiei diuretice și restricția aportului de apă orală.
- Vasodilatatorul intravenos (nitroprusiat de sodiu) împreună cu dopamină sau dobutamina poate fi util în cazurile refractare.
- Nesiritida intravenoasă, o formă recombinată de BNP este benefică. Este un vasodilatator puternic care asigură atât reducerea precoce, cât și susținută a presiunii de umplere.
- Amr inone intravenos cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) în cazuri refractare.
- Transplantul cardiac trebuie luat în considerare dacă toate măsurile menționate mai sus eșuează.
- Agenții experimentali includ blocați ai receptorilor de endotelină-1 (de exemplu, tezosentan, un blocant al receptorilor V2) și blocați ai receptorilor de vasopresină (de exemplu tolaptan). Endotelina-1 este un vasoconstrictor puternic, în timp ce vasopresina mediază atât restricția vasocon (V1 receptor) cât și retenția de apă (V2 receptor).

Î. Oferiți o scurtă descriere a peptidei natriuretice ale creierului (BNP).

Fiziopatologia

- Miocardul cardiac secretă mai multe peptide natriuretice pentru a menține tensiunea arterială stabilă și volumul plasmatic și pentru a preveni retenția excesivă de sare și apă.
- Peptida natriuretică atrială (ANP) este secretată de miocardul atrial.
- BNP a fost inițial izolat în creierul de porc.
- La om, BNP este secretat în primul rând de ventriculii din inimă ca răspuns la întinderea ventriculului stâng sau tensiunea peretelui. Se activează numai după o perioadă prelungită de supraîncărcare a volumului.
- Miocitele cardiace secretă un precursor BNP care este sintetizat în proBNP, care constă din 108 aminoacizi. După ce este secretat în ventriculi, proBNP este scindat în porțiunea C-terminală biologic activă și în porțiunea N-terminală biologic inactivă (NT-proBNP).
- Peptidele natriuretice au mai multe acțiuni:
 - Reglarea în jos a sistemului nervos simpatic
 - Reglarea în jos a sistemului renină-angiotensină
 - Facilitarea natriurezei și diurezei prin mecanismele hemodinamice aferente și eferente ale rinichilor și tubilor distali
 - Scăderea rezistenței vasculare periferice
 - Creșterea relaxării mușchilor netezi

Utilitate

- Valori normale ale BNP <50 pg/mL sau <50 ng/L.
- Nivelurile BNP sunt utilizate în diagnosticul insuficienței cardiace congestive. Poate fi util la pacienții care se prezintă în camera de urgență când diagnosticul clinic de insuficiență cardiacă este incert.
- Nivelurile crescute de BNP au fost, de asemenea, asociate cu insuficiență renală (din cauza clearance-ului redus), embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară, hipoxie cronică, fibrilație atrială, infarct miocardic acut, pacienți obezi și sepsis.
- Nivelurile crescute de BNP la pacienții cu insuficiență cardiacă pot fi asociate cu un risc crescut de deces sau evenimente cardiovasculare.
- Măsurarea BNP este un instrument potențial pentru monitorizarea răspunsului la tratament la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Î. Dă o scurtă descriere despre digoxină.

Î. Care sunt manifestările toxicității digoxinei? Cum veți gestiona un caz de toxicitate la digoxină?

- Timpul de înjumătățire al digoxinei este de 1,6 zile, iar efectele pot persista timp de 24-36 de ore după ultima doză.
- 85% din digoxină este excretată prin rinichi, iar restul de 15% în scaun prin excreție biliară.

Indicații

- Aritmii cardiace, în special tahicardie supraventriculară și fibrilație atrială cu o frecvență ventriculară rapidă.
- Insuficiență cardiacă severă în ritm sinus; cel mai eficient la cei cu contractilitate ventriculară afectată. Are un impact asupra simptomelor și ratelor de spitalizare, dar nu și asupra mortalității la pacienții cu CHE
- Insuficiență cardiacă însoțită de fibrilație atrială sau flutter cu o frecvență ventriculară rapidă (utilizată adesea în combinație cu blocante J3 sau blocante ale canalelor de calciu).

Dozaj și cale de administrare

- Încărcarea cu digoxină se face prin administrarea inițială a 0,25-0,5 mg pe cale orală sau intravenoasă, urmată de 0,25 mg la 6 ore până la o doză totală de 1-1,5 mg.
- Terapia de întreținere se face printr-o doză orală zilnică de 0,125-0,375 mg (/zl/ comprimate). Doza de întreținere trebuie redusă la cei cu insuficiență renală.

Toxicitatea digoxinei și managementul acesteia

Manifestări cardiace	Manifestări extracardiace	Managementul toxicității
<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardie • Ectopice ventriculare multiple • Bigeminie ventriculară • Tahicardie atrială paroxistică cu bloc • tahicardie ventriculară (TV) • Fibrilația ventriculară • Defecte de conducere 	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexie, greață, vărsături, diaree • Viziunea alterată a culorilor 	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți digoxina, verificați ureea, electroliții și concentrația plasmatică de digoxină • Corectează hipokaliemia și deshidratarea • Corecți bradicardia folosind atropină sau stimulare • Tratați tahicardia atrială cu blocante J3 • Tratați VT cu lignocaină sau amiodarona • Anticorpii antidigoxin sunt rareori necesari

Q. Discutați rolul terapiei diuretice în managementul insuficienței cardiace.

- Dacă este necesar, trebuie utilizate diuretice pentru a obține euvolemie la pacienții cu supraîncărcare de lichide. La pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng, trebuie evitată utilizarea diureticelor ca monoterapie. Acestea trebuie întotdeauna combinate cu un inhibitor ECA pentru a menține euvolemia.
- Locul de acțiune, doza, calea de administrare și efectele secundare individuale ale diureticelor utilizate în mod obișnuit sunt rezumate în caseta de informații, dată la sfârșitul acestei discuții.

Potență relativă a diureticelor

- Potență scăzută - acetazolamidă și diuretice care economisesc potasiu
- Potenta medie - tiazide
- Potență mare - Diuretice de ansă

tiazide

- Mecanismul de acțiune
 - Inhibă reabsorbția sodiului și clorurii în principal în tubul distal și, de asemenea, în tubul proximal într-un grad mai mic.
- Efecte secundare
 - Principalele efecte secundare sunt hipokaliemia și alcaloza metabolică.
 - Alte reacții adverse - hiperuricemie, hiperglicemie, hiperlipidaemie, hiponatremie, hipersensibilitate.
- Note
 - Tiazidele sunt ineficiente atunci când rata de filtrare glomerulară este mai mică de 30 ml/minut.

- Hipokaliemia indusă de tiazide este prevenită fie prin suplimentarea orală cu clorură de potasiu, fie prin combinarea cu un diuretic care economisește potasiu.
- Tiazidele sunt utile în tratamentul inițial al insuficienței cardiace cronice de severitate ușoară până la moderată.

Inhibitori ai anhidrazei carbonice

- Acetazolamida este singurul medicament utilizat în prezent.
- Mecanismul de acțiune
 - Inhibă reabsorbția bicarbonatului de sodiu în principal în tubul proximal și într-o măsură mai mică în tubul distal.
- Efecte secundare
 - Pentru efecte secundare, consultați tabelul.
- Nota
 - Rareori folosit în prezent. Poate fi util la pacienții cu niveluri ridicate de bicarbonat seric (de exemplu cor pulmonar, alcaloză metabolică).

Diuretice de ansă

- Mecanismul de acțiune
 - Inhibă reabsorbția sodiului, clorurii și potasiului, în principal în membrul ascendent gros al ansei lui Henle și într-o măsură mai mică în tubul proximal.
 - Creșterea fluxului sanguin renal prin vasodilație corticală.
- Efecte secundare
 - Principalele efecte secundare sunt hipokaliemia și alcaloza metabolică.
 - Alte reacții adverse sunt hipotensiunea posturală, hipomagnezemia, hiperuricemia, hiperglicemia și hipersensibilitatea.
- Note
 - Diureticele de ansă au o valoare deosebită în trei situații:
 - Edem pulmonar acut
 - Insuficiență cardiacă refractară severă
 - Când funcția renală este afectată
 - Toate medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv aspirina, estompează răspunsul diureticelor de ansă.
 - Hipokaliemia indusă de diureticele de ansă este prevenită prin suplimentarea orală cu clorură de potasiu sau prin combinarea acestora cu un diuretic economisitor de potasiu.
 - În ICC acută sau agravarea insuficienței cardiace cronice, se folosesc adesea diureticele intravenoase de ansă. În comparație cu doza intermitentă în bolus, s-a demonstrat că o doză de încărcare urmată de perfuzie continuă are un efect diuretic și natriuretic mai mare.
 - S-a demonstrat că torasemidul are o biodisponibilitate mai mare și o rată de absorbție mai consistentă la pacienții cu insuficiență cardiacă decât furosemidul sau bumetanida.

Diuretice care economisesc potasiu

- Mecanismul de acțiune
 - Spironolactona și eplerenona sunt antagoniști aldosteronului și acționează asupra tubului distal și a canalului colector prin inhibarea competitivă a aldosteronului.
 - Amilorida și triamterenul blochează reabsorbția sodiului și inhibă secundar secreția de potasiu în tubii distali.
- Efecte secundare
 - Pentru efectele secundare individuale ale celor trei medicamente, consultați tabelul.
- Note
 - Eficacitatea terapeutică a diureticelor care economisesc potasiu este scăzută atunci când sunt utilizate singure. Sunt mai eficiente în combinație cu tiazide sau diuretice de ansă.
 - Diureticele care economisesc potasiu nu trebuie administrate singure la pacienții cu hiperkaliemie, insuficiență renală sau hiponatremie.

Diuretice - Rezumat

- O scurtă prezentare a locului de acțiune, a dozei și a efectelor secundare ale diureticelor utilizate în mod obișnuit este prezentată mai jos în caseta de informații. Reacțiile adverse prezentate în caseta de informații sunt cele ale medicamentelor individuale.

Grup/nume	Locul de acțiune	Doza/zi, cale	Efecte secundare individuale
• tiazide <ul style="list-style-type: none"> • Clorotiazidă • Hidroclorotiazidă • Clortalidonă • Indapamidă • Metolazonă 	Tubul distal Tubul distal Tubul distal Tubul distal Proximal și distal tubii	250-1000 mg PO, IV 25-100 mg PO 25-100 mg PO 2,5-5 mg PO 2,5-20 mg PO	Tulburări electrolitice Tulburări electrolitice Hiperuricemie, glucoză intoleranță
• Anhidraza carbonică inhibitori <ul style="list-style-type: none"> • Acetazolamidă 	Tubul proximal	250-500 mg PO	hipokaliemie, acidoză, hipersensibilitate
• Diuretice de ansă <ul style="list-style-type: none"> • Furosemid • Bumetanida • Acid etacrinic • Torasemid 	Bucla lui Henle Bucla lui Henle Bucla lui Henle Bucla lui Henle	20-60 mg PO, IV, IM 0,5-2 mg PO, IV, IM 25-100 mg PO, IV 5-100 mg PO, IV	Ototoxicitate mialgie Ototoxicitate Tulburări acido-bazice
• Economie de potasiu diuretice <ul style="list-style-type: none"> • Spironolactonă • Triamteren • Amiloride 	tubul distal și canal colector tubul distal și canal colector tubul distal și canal colector	50-200 mg PO 100-200 mg PO 5-10 mg PO	Ginecomastie, hiperkalie- mia, acidoza Hiperkaliemie, acidoză, renală pietre Hiperkaliemie, acidoză

Alegerea diureticului

- Utilizarea combinată a diureticelor este indicată din trei motive:
 - Pentru a evita tulburările electrolitice care apar cu utilizarea izolată a unui agent puternic, cum ar fi un diuretic de ansă
 - Pentru creșterea excreției de sare și apă în edemul refractar
 - Pentru a evita ototoxicitatea la doze mari de diuretice de ansă
- Tiazidele orale sunt utile pentru edemul cardiac cronic de grad ușor până la moderat.
- Un diuretic de ansă administrat singur sau în combinație cu un diuretic economisitor de potasiu este agentul de elecție în insuficiența cardiacă severă refractară la alte diuretice.
- O combinație de diuretic de ansă plus o tiazidă plus un diuretic care economisește potasiu este utilizată în insuficiența cardiacă foarte severă.
- În insuficiența cardiacă severă, se poate adăuga metolazonă cu măsurarea frecventă a creatininei și a electroliților.
- La pacienții care nu pot tolera nici măcar dozele mici de spironolactonă din cauza hiperkaliemiei și a disfuncției renale, se poate utiliza amilorida sau triamterenul.
- Diureticele nu trebuie niciodată utilizate singure pentru a trata insuficiența cardiacă, deoarece nu previn progresia bolii și nici nu mențin stabilitatea clinică în timp.

Spironolactonă și eplerenonă (antagoniști de aldosteron)

- Acestea sunt foarte eficiente la pacienții cu insuficiență cardiacă și hiperaldosteronism secundar sever. Studiile randomizate au arătat că antagonismul aldosteronului cu spironolactonă sau eplerenonă scade mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu disfuncție sistolică care prezintă simptome de clasa III sau IV în ciuda utilizării altor medicamente și a fracției de ejeție: 535%. Deoarece hiperkaliemia este un efect advers frecvent, spironolactona sau eplerenona pot fi asociate cu alte diuretice. Combinația de inhibitori ai ECA, blocați ai receptorilor de angiotensină și spironolactonă (sau eplerenonă) trebuie evitată din cauza unui risc semnificativ crescut de hiperkaliemie.

Q. Discutați rolul terapiei vasodilatatoare în insuficiența cardiacă.

Î. Explicați pe scurt despre terapia de reducere a postsarcinii.

- Insuficiența cardiacă este asociată cu:
 - Creșterea postsarcină a ventriculului stâng din vasoconstricția periferică.
 - Creșterea preîncărcării de la un volum ventricular diastolic ridicat.
- Terapia vasodilatatoare în insuficiența cardiacă este concepută pentru a reduce preîncărcarea sau postîncărcarea sau ambele a unui ventricul defect. Acest lucru se realizează prin relaxarea mușchiului neted vascular la periferie (vasodilație).
- Vasodilatoarele nu trebuie utilizate la pacienții cu hipotensiune arterială.

Clasificare

Dilatatoare venoase

- Acționează prin relaxarea mușchiului neted vascular al patului venos sistemic.
- Acestea reduc preîncărcarea prin acumularea sângelui în patul venos și, prin urmare, reduc întoarcerea venoasă, ceea ce are ca rezultat o reducere a volumului ventricular terminal diastolic.

Dilatatoare arteriolare

- Acționează prin relaxarea mușchiului neted vascular al patului arterial.
- Acestea reduc postsarcina ventriculară stângă și, prin urmare, măresc volumul stroke.

Vasodilatoare echilibrate

- Acționează printr-un efect de relaxare generalizat asupra mușchilor netezi vasculari atât a patului venos, cât și a celui arterial.
- Acestea reduc atât preîncărcarea, cât și postsarcina.

Vasodilatoare utilizate în tratamentul insuficienței cardiace

- Inhibitorii ECA sunt medicamentele de elecție în tratamentul insuficienței cardiace și sunt superiori altor vasodilatoare.
- Dacă pacientul nu poate tolera inhibitorii ECA sau are contraindicații la utilizarea acestora, pot fi utilizate și alte vasodilatoare. Una dintre combinațiile recomandate este utilizarea hidralazinei și a nitraților cu acțiune prelungită. Această combinație îmbunătățește rezultatul clinic și scade mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție deprimată.
- Nesiritida (forma sintetică a BNP) este utilă în insuficiența ventriculară stângă acută. Pe lângă efectul său vasodilatator, atenuează și activitatea neurohormonală. Scade tonusul simpatic și inhibă producția de renină, aldosteron și endotelină. În plus, favorizează natriureza și diureza la nivelul rinichilor, menținând în același timp rata de filtrare glomerulară și fluxul sanguin renal. O preocupare legată de utilizarea sa este posibilitatea de agravare a funcției renale, în special la pacienții cu tensiune arterială sistolică <90 mmHg.

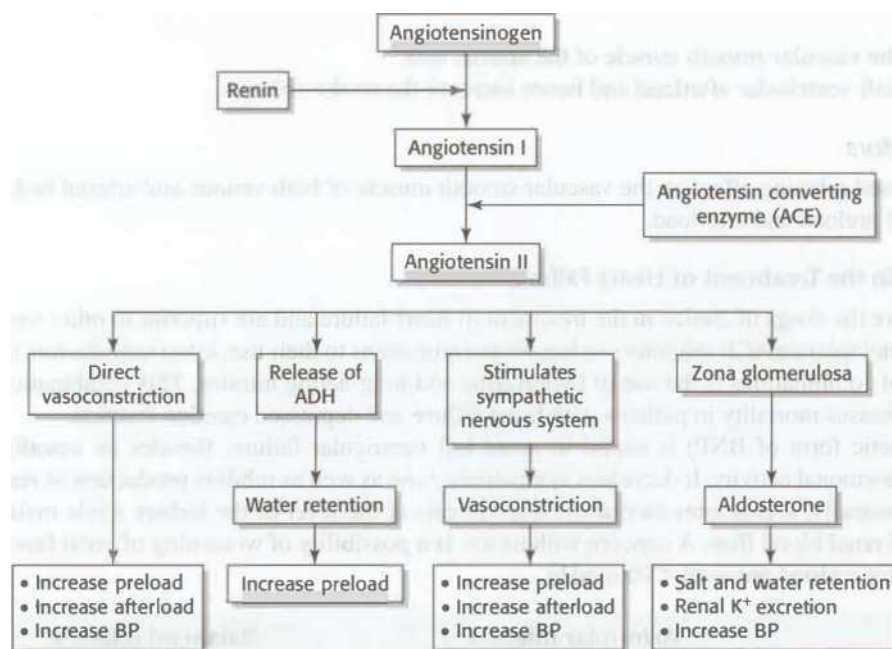
Dilatatoare venoase (reducerea preîncărcării)	Dilatatoare arteriolare (reducerea postsarcinii)	Dilatatoare echilibrate (reducere preîncărcare și postîncărcare)
<ul style="list-style-type: none">• Nitroglicerina<ul style="list-style-type: none">• 10-200 pg/minut IV• 0,5-1 inch TID TD• 0,3-0,6 mg/doză SL• Dinitrat de izosorbid<ul style="list-style-type: none">• 10-60 mg TID PO	<ul style="list-style-type: none">• Hidralazina<ul style="list-style-type: none">• 25-100 mg TID PO• Minoxidil<ul style="list-style-type: none">• 2,5-10 mg TID PO	<ul style="list-style-type: none">• Nitroprusiatul de sodiu<ul style="list-style-type: none">• 10-300 pg/minut IV• Prazosin<ul style="list-style-type: none">• 1-10 mg TID PO• Captopril<ul style="list-style-type: none">• 6,25-25 mg TID PO
<ul style="list-style-type: none">• enalapril• 5-10 mg BD PO• Lisinopril <p>TD - transdermic. SL—sublingual. PO—Per oral.</p>		<ul style="list-style-type: none">• 10-20 mg zilnic PO

Î. Care este rolul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în gestionarea insuficienței cardiace? Q. Explicați rolul inhibitorilor ECA în hipertensiune arterială.

- Terapia cu inhibitori ai ECA trebuie considerată o prioritate la toți pacienții cu ICC.
- Pacienții asimptomatici cu o disfuncție sistolică a ventriculului stâng documentată trebuie, de asemenea, tratați cu un inhibitor ECA pentru a întârzia sau preveni dezvoltarea insuficienței cardiace. Inhibitorii ECA reduc, de asemenea, riscul de infarct miocardic și de moarte subită în acest caz.

- Pentru o înțelegere adecvată a inhibitorilor ECA, trebuie să fiți familiarizați cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este rezumat în diagrama de flux (dată mai jos).
- Inhibitorii ECA inhibă conversia angiotensinei I în angiotensină II. Prin urmare, inhibitorii ECA contracarează acțiunile angiotensinei II.
- Acționează în insuficiența cardiacă prin:
 - Efectul vasodilatator care va reduce preîncărcarea și postîncărcarea și astfel îmbunătățește funcția cardiacă.
 - Diureza cu eliminare de sodiu și apă. Nivelurile de potasiu plasmatic sunt păstrate.
 - Un efect important al inhibitorilor ECA este reducerea remodelării cardiace care altfel are un efect dăunător și este responsabilă de progresia insuficienței congestive, în special la pacienții cu boală cardiacă ischemică.
- Acționează în hipertensiune arterială prin:
 - Inhibarea generării angiotensinei II care este un vasoconstrictor puternic.
 - Inhibarea degradării bradikininei, care este un vasodilatator puternic.
 - Modificarea producției de prostaglandine.
 - Blocarea creșterii mediate de angiotensină a activității simpatice.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron



Precauții cu inhibitori ECA

- Poate provoca hipotensiune arterială profundă cu simptome posturale.
- boală renală preexistentă. Prin urmare, funcțiile renale trebuie monitorizate.
- Hipotensiunea arterială severă poate apărea la prima doză, mai ales dacă este administrată în prezența hipovolemiei sau hiponatremiei.
- Întrerupeți administrarea de diuretice cu cel puțin 24 de ore înainte de începerea tratamentului.
- Începeți medicamentul numai cu o doză mică (de exemplu, 6,25 mg captopril) în timp ce pacientul este în decubit dorsal și sub observație.
- Trebuie avut în vedere riscul de hiperkaliemie cu administrarea concomitentă de suplimente de potasiu sau diuretice care economisesc potasiu.

Inhibitori ECA utilizați în mod obișnuit

Medicament	Doza inițială	Doza țintă
• Captopril	6,25 mgTID	12,5-50 mgTID
• Enalapril	2,5 mg/zi	10 mg BID
• Lisinapril	2,5 mg/zi	20 mg/zi
• Ramapril	1,25 mg/zi	5 mg BID
• Perindopril	2 mg/zi	8-16 mg OD

Notă: Trebuie depus toate eforturile pentru a crește doza de inhibitor ECA tolerată la cea mai mare doză. Punctul final al tensiunii arteriale poate fi de până la 90 mmHg tensiune arterială sistolică atâta timp cât pacientul este asimptomatic. Dacă acest lucru nu este posibil, o doză mai mică este de preferat deloc.

Indicații

- Forme ușoare până la severe de insuficiență cardiacă, în special cu disfuncție sistolică.
- Hipertensiune arterială (în special cu activitate ridicată a reninei plasmatică), hipertensiune renală sau renovasculară, hipertensiune accelerată și hipertensiune malignă.

Notă: Antagoniștii receptorilor de angiotensină (de exemplu candesartan, valsartan, losartan etc.) pot fi utilizați ca alternativă la inhibitorii ECA pentru pacienții care sunt intoleranți la ECA. De asemenea, pot fi utilizați împreună cu inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă care rămân simptomatici și la care un antagonist aldosteronului nu este indicat sau tolerat; cu toate acestea, aceasta poate crește efectele adverse, în special deteriorarea funcțiilor renale și hiperkaliemia. Utilizarea combinată de rutină a unui inhibitor ACE, ARA și antagonist aldosteronului este potențial dăunătoare.

Contraindicații

- Stenoza bilaterală a arterei renale
- Stenoza arterială a unui singur rinichi funcțional
- Sarcina
- Hiperkaliemie

Efecte secundare

- Frecvente—tuse uscată.
- Mai puțin frecvente - Hipotensiune arterială, hiperkaliemie, deteriorare a funcției renale, angioedem, erupții cutanate, gust alterat și leucopenie.

Î. Care este rolul p-blocantelor în managementul insuficienței cardiace congestive?

- Pentru o înțelegere adecvată a rolului P-blocantelor la pacienții cu ICC, trebuie să fiți familiarizați cu rolul sistemului simpatic în patogenia ICC (vezi sistemul renină-angiotensină-aldosteron).
- Terapia cu 13 blocante este indicată la toți pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică care rămân simptomatici în ciuda dozelor adecvate de inhibitori ai ECA, cu excepția celor cu dispnee în repaus, a celor supraîncărați de volum, a celor care sunt instabili hemodinamic sau a celor cu contraindicații la utilizarea lor (bradicardie, bronhospasm, bloc cardiac). Cei cu insuficiență sistolică asimptomatică beneficiază și de utilizarea acestor agenți.
- 13-blocantele utilizate în mod obișnuit includ carvedilolul, metoprololul (acțiune prelungită) și bisoprololul.
- Doza inițială trebuie să fie mică, care se dublează la fiecare 3-4 săptămâni până când pacientul nu o poate tolera (din cauza bradicardiei, hipotensiunii sau a reacțiilor adverse) sau este atinsă doza țintă.

Medicament	Doza inițială	Doza țintă
• Carvedilol	3,125 mg/zi	12,5-25 mg/zi
• Bisoprolol	1,25 mg/zi	10 mg/zi
• Metoprolol	25 mg/zi	100-200 mg/zi

Î. Care sunt opțiuni terapeutice mai noi la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă?

- Peptidă natriuretică de tip creier (BNP)
- Antagoniști ai endotelinei
- Inhibitori neutri de endopeptidază
- Antagoniști ai argininei vasopresinei
- inhibitori de TNF
- Eritropoietina
- Dispozitive de asistență cardiacă

Q. Definiți cor pulmonar. Care sunt tipurile de cor pulmonar?

- Cor pulmonale este dilatarea cu sau fără hipertrofie a ventriculului drept datorată unei creșteri a postsarcinii acestuia, care rezultă din afecțiuni ale plămânilor, circulației pulmonare sau toracelui, dar fără afecțiuni cardiace stângi. Disfuncția inimii drepte rezultă din hipertensiunea pulmonară.

- Prezența insuficienței cardiace drepte manifeste nu este esențială pentru a pune diagnosticul de cor pulmonale, dar insuficiența cardiacă dreaptă este o consecință comună.
- Hipertensiunea pulmonară în cor pulmonale este definită ca presiunea arterială pulmonară peste 25 mmHg, cu o presiune în pană a capilarului pulmonar, presiunea atrială stângă sau presiunea diastolică ventriculară stângă mai mică de 15 mmHg.

Tipuri

- Corpul pulmonar acut
- Corpul pulmonar cronic
 - Cor pulmonale acut apare în urma unei embolii pulmonare masive cu hipertensiune pulmonară acută, care are ca rezultat dilatarea și insuficiența ventriculului drept, dar fără hipertrofie.
 - Corpul pulmonar cronic este definit ca o combinație de hipertrofie și dilatare a ventriculului drept secundară hipertensiunii pulmonare care rezultă din boli ale plămânilor, circulației pulmonare sau toracelui.

Î. Ce este corul pulmonar acut? Discutați despre manifestările clinice ale corului pulmonar acut.

- Cor pulmonale acut urmează, de obicei, o embolie pulmonară masivă acută, care este suficient de suficient pentru a obstrucționa mai mult de 60% din circulația pulmonară. Aceasta duce la hipertensiune pulmonară acută, dilatare acută a ventriculului drept și insuficiență.

Caracteristici clinice

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Semne de tromboză venoasă profundă • Dispnee acută, hemoptizie • Sincopă sau stop cardiac • Tahipnee, tahicardie, hipotensiune arterială • Dureri în piept | <ul style="list-style-type: none"> • Semne de insuficiență ventriculară dreaptă acută <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea presiunii venoase jugulare • Avânt parasternal • Zgomot al treilea inimă din ventricul drept și galop |
|--|---|

Q. Discutați etiologia, patogeneza, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul corului pulmonar cronic.

- Corpul pulmonar cronic este definit ca o combinație de hipertrofie și dilatare a ventriculului drept secundar hipertensiunii pulmonare, care rezultă din afecțiuni ale plămânului, circulației pulmonare sau toracelui.

Etiologie

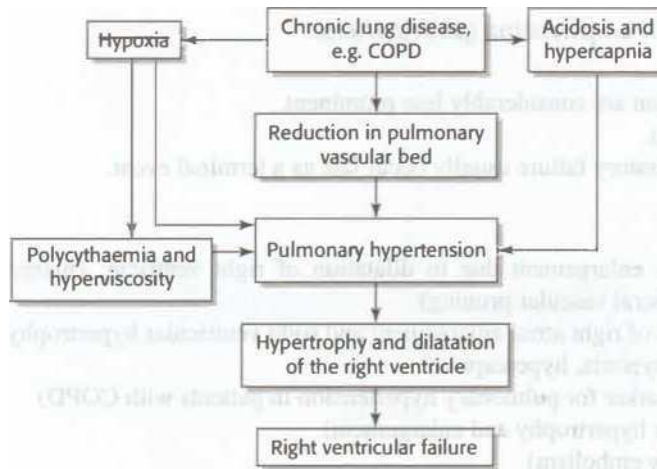
Boli ale plămânilor	Boli ale circulației pulmonare
<ul style="list-style-type: none"> • Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) • Tromboembolism pulmonar recurent (bronșită cronică și emfizem) • Astmul bronșic cronic • Tuberculoză pulmonară • Boala pulmonară interstițială • Bronșiectazie difuză • Locuință de mare altitudine • Fibroza chistica • Fibroza pleurală 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiunea pulmonară primară • Boli vasculare de collagen • Boală hepatică cronică <p>Boli ale toracelui</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cifoscolioza • Boli neuromusculare • Sindromul de apnee în somn • Obezitatea

- Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC – inclusiv bronșita cronică și emfizemul) cauzează mai mult de 50% din cazuri de cor pulmonar cronic.
 - Pacienții cu bronșită cronică dezvoltă eritrocitoză, edem și debut precoce al cor pulmonale (balonare albastră).
 - Pacienții cu emfizem dezvoltă cor pulmonale mai târziu (puffers roz).
 - Astmul bronșic cronic duce rar la cor pulmonar cronic.

Patogeneza

- Creșterea rezistenței vasculare pulmonare și hipertensiunea pulmonară sunt mecanismele centrale în toate cazurile de cor pulmonar cronic.

- Hipoxemia nu numai că promovează vasoconstricția, dar contribuie și la procesul de remodelare vasculară prin stimularea proliferării mușchilor netezi.
- Alte mecanisme posibile includ acțiunea mediatorilor inflamatori asupra vascularizației pulmonare și a funcției dis endoteliale (tulburări în eliberarea echilibrată a mediatorilor cu proprietăți vasodilatatoare, cum ar fi oxidul nitric sau prostaciclina, și mediatori cu proprietăți vasoconstrictoare, cum ar fi endotelina-1 sau angiotensina).



Caracteristici clinice

Simptome

- Nu există niciun simptom specific pentru corpul pulmonar cronic. Există o suprapunere între simptomele cor pulmonale și cele datorate BPOC subiacentă.
 - Dispneea neameliorată stând în picioare, din cauza hipertensiunii pulmonare
 - Tuse uscată
 - Oboseală
 - Durere toracică anterioară atipică din cauza dilatației rădăcinii arterei pulmonare
 - Cianoză periferică indusă de efort și somnolență excesivă în timpul zilei

Semne

- Tahipnee, chiar și la efort ușor
- Edemul gleznei
- Un val** proeminent pe JVP
- Avânt ventricular drept în regiunea parasternală stângă și epigastru
- Componenta pulmonară puternică (P_2) a celui de-al doilea zgomot cardiac, adesea palpabilă
- Al patrulea zgomot al inimii din partea dreaptă
- Sunetul de ejecție pulmonară
- Suflu sistolic de ejecție în zona pulmonară
- Suflu pansistolic de regurgitare tricuspidiană (cu presiune arterială pulmonară foarte mare)
- Suflu diastolic precoce de regurgitare pulmonară (cu presiune arterială pulmonară foarte mare)

Insuficiență cardiacă dreaptă deschisă

- Insuficiența cardiacă dreaptă deschisă la un pacient cu cor pulmonar cronic este sugerată de următoarele semne:
 - Creșterea edemului periferic
 - Creșterea presiunii venoase jugulare și reflux hepatojugular pozitiv
 - hepatomegalie sensibilă
 - Mărirea cardiacă
 - Zgomot al treilea inimă al ventriculului drept și ritm de galop
 - Al patrulea zgomot cardiac din partea dreaptă
- Cu toate acestea, simptome și semne ale insuficienței cardiace drepte, cum ar fi edem periferic, vene jugulare dilatate și ficat palpabil, pot fi observate la pacienții cu BPOC și cor pulmonar fără insuficiență cardiacă dreaptă.

Caracteristici clinice suplimentare în bronșita cronică (Blue Bloaters)

- Tuse cronică cu producție de spută
- Exacerbări mucopurulente frecvente
- Eritrocitoza secundara
- Episoade repetate de insuficiență cardiacă dreaptă și insuficiență respiratorie

Caracteristici clinice suplimentare în emfizem (puffers roz)

- Dispnee severă de efort.
- Producția de tuse și spută sunt considerabil mai puțin importante.
- Eritrocitoza este mai puțin frecventă.
- Insuficiența cardiacă dreaptă și insuficiența respiratorie apar de obicei târziu ca un eveniment terminal.

Investigatii

- Radiografie toracică (mărire cardiacă datorită dilatației ventriculului drept; umbre arteriale pulmonare principale și hilare mărite cu tăiere vasculară periferică)
- Electrocardiograma (caracteristici ale măririi atriului drept și hipertrofiei ventriculare drepte)
- Studii ale gazelor din sângele arterial (hipoxie, hipercapnie)
- BNP (poate fi un biomarker util pentru hipertensiunea pulmonară la pacienții cu BPOC)
- Ecocardiografie (hipertrofie și mărire a camerei)
- Scanare nucleară (pentru embolie pulmonară)
- Cateterismul inimii drepte (rar necesar)

Managementul corului pulmonar cronic

- Măsuri generale
- Măsuri suplimentare în cor pulmonale indus de BPOC
- Tratament chirurgical

Măsuri generale

- Tratament pentru scăderea hipertensiunii pulmonare
- Tratamentul insuficienței cardiace drepte

Tratament pentru scăderea hipertensiunii pulmonare

- Tratamentul bolii de bază
- Oxigenoterapia este cel mai important tratament în reducerea hipertensiunii pulmonare. De fapt , oxigenoterapia de lungă durată este singurul tratament demonstrat că întârzie progresia hipertensiunii pulmonare.
 - Oxigenoterapia cronică este inițiată dacă tensiunea arterială a oxigenului este de 55 mmHg sau mai mică.
 - Oxigenul trebuie administrat într-un mod controlat. Concentrația de oxigen inspirat este ajustată pentru a produce PaO_2 de 60 mmHg sau mai mult.
 - Oxigenul trebuie administrat pentru o perioadă minimă de 12-15 ore/zi.

Tratamentul insuficienței cardiace drepte

- Restricție de sare
- Digoxină (rolul este controversat)
- Diuretice
- Flebotomie când hematocritul este mai mare de 60%
- Terapia vasodilatatoare pentru reducerea postîncărcării cu hidralazină și nifedipină pare a fi benefică. Acestea nu sunt totuși recomandate din cauza efectelor lor nocive potențiale asupra schimbului de gaze produse de inhibarea vasoconstricției pulmonare hipoxice și a lipsei lor de eficacitate după un tratament pe termen lung.
- cu prostaciline (epoprostenol și prostaglandine I_2) nu a fost studiată sistematic în corpul pulmonar secundar bolilor pulmonare.
- Sildenafilul, un inhibitor al fosfodiesterazei-4, a fost, de asemenea, utilizat în tratamentul hipertensiunii pulmonare cu rezultate variabile.
- Bosentan, un blocant al receptorilor endotelinei-1, are un anumit rol în hipertensiunea pulmonară idiopatică.

Măsuri suplimentare în Cor Pulmonale indus de BPOC

- Evitarea iritantilor cailor respiratorii cum ar fi fumul de tutun.
- Toaletă bronșică pentru îndepărtarea secrețiilor.
- Tratamentul infecțiilor respiratorii cu antibiotice.
- Bronhodilatatoarele sunt utile.
- Corticosteroizii pot fi benefici la pacienții cu bronhospasm.
- Sunt de preferință evitate calmante, sedative și narcotice.

Tratament chirurgical

- Embolectomia pulmonară în emboliile pulmonare nerezolvate
- Transplantul inimă-plămân la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară
- Transplantul pulmonar unilateral la pacienții cu boală pulmonară interstițială

Q. Definiți febra reumatică. Discutați despre etiologia, patogeneza, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul febrei reumatice. Adăugați o notă despre profilaxia febrei reumatice.

Definiție

- Febra reumatică este o boală inflamatorie care apare ca o consecință întârziată a infecției faringiene cu tococi streptococi din grupa **A**. Acesta implică în primul rând inima, articulațiile, sistemul nervos central, pielea și țesuturile subcutanate.

Etiologie

- Febra reumatică urmează unei infecții faringiene antecedente cu grupa A [streptococ 3-hemolitic. Perioada de latentă dintre infecția faringelui și apariția febrei reumatice variază de la 1 la 5 săptămâni, durata medie fiind de 19 zile.
- Nu s-a demonstrat că infecția cutanată cu streptococ care provoacă în mod obișnuit glomerulonefrită acută post-streptococică provoacă febră reumatică.
- Diferitele serotipuri ale streptococilor de grup A variază în potențialul lor reumatogen. Proteina M este unul dintre cei mai bine definiți determinanți ai virulenței bacteriene. Tipul M foarte răspândit 12 de obicei nu produce febră reumatică. M-tipul 5 provoacă frecvent febră reumatică. Celelalte serotipuri reumatogene includ 1, 3, 6, 14, 18, 19 și 24.
- Mai puțin de 2-3% dintre persoanele anterior sănătoase dezvoltă febră reumatică în urma grupului A [faringită streptococică 3-hemolitică.

Patogeneza

- Mecanismele patogenetice precise ale febrei reumatice nu au fost definite.

Mimica moleculară

- Se crede că autoimunitatea indusă de streptococ este mecanismul care duce la procesul reumatic. Mai mulți antigeni streptococici au demonstrat reactivitate încrucișată cu țesuturile cardiace și alte țesuturi („mimetism molecular”).

Superantigene streptococice

- Superantigenele sunt un grup unic de glicoproteine sintetizate de bacterii și viruși care pot lega moleculele complexe majore de histocompatibilitate de clasa II la receptorii specifici de celule T, stimulând legarea antigenului. Celulele T sunt activate pentru a elibera citokine sau pentru a deveni citotoxice, iar acestea pot deveni autoreactive.
- Unii dintre superantigenele de pe streptococi includ fragmente de proteină M și exotoxină pirogenă care pot avea rol în patogenia febrei reumatice.
- Superantigenele pot stimula, de asemenea, limfocitele B. Toxina eritrogenă streptococică se poate comporta ca un superantigen pentru celulele B, ducând la producerea de anticorpi autoreactivi.

Factori gazdă

- Există dovezi puternice că un răspuns autoimun la antigenelor streptococice mediază dezvoltarea febrei reumatice numai la o gazdă susceptibilă (doar 0,3-3% dintre indivizii cu faringită streptococică acută dezvoltă febră reumatică).
- În India, HLA-DR3 este prezent mai frecvent la pacienții cu febră reumatică. De asemenea, indienii cu febră reumatică au frecvență scăzută a HLA-DR2.

Epidemiologie

- Febra reumatică este o boală mondială. Este o cauză majoră de deces și dizabilitate la copiii și adolescenții din zonele defavorizate din punct de vedere socio-economic.
- Este cel mai răspândită în zonele cu condiții economice precare, supraaglomerare și locuințe necorespunzătoare. Toți acești factori reflectă în general frecvența și severitatea faringitei streptococice.
- Este obișnuit să vedem mai multe cazuri în rândul fraților și al altora din aceeași familie.
- În India, incidența anuală a febrei reumatice a fost estimată a fi între 0,18 și 0,3 la 1000 de școlari.
- Incidenta maxima este între 5 și 15 ani. Este relativ rar la sugari și copiii mici cu vârsta sub 5 ani.
- Nu există o predilecție clară sexuală, deși anumite manifestări clinice, cum ar fi stenoza mitrală și coreea Sydenham au o preponderență feminină după pubertate.

Patologie

- Febra reumatismala acuta se caracterizeaza prin leziuni inflamatorii exudative si proliferative ale tesuturilor conjunctive. Acesta implică în principal inima, articulațiile și țesuturile subcutanate.

inima

- În inimă, toate cele trei straturi (endocard, miocard și pericard) sunt implicate, rezultând pancardită reumatică.
- Miocard
 - Miocardul prezintă corpul Aschoff miocardic patognomonic. Corpii Aschoff sunt granuloame mici cu o zonă centrală de degenerare fibrinoidă înconjurată de limfocite, plasmocite și celule bazofile mari (celule gigant Aschoff) și fibroblaste.
 - Corpii Aschoff pot persista mulți ani în inflamația reumatică cronică, în special la cei care dezvoltă stenoză mitrală severă.
 - În cele din urmă, corpul Aschoff este transformat într-o cicatrice în formă de fus sau triunghiulară.
- Endocardul
 - Endocardita reumatică produce valvulită verrucoasă. Mai târziu poate duce la vindecare cu îngroșări fibroase și aderențe ale comisurilor valvulare, foițelor și cordelor tendinoase. Rezultatul final al acestui lucru este grade variate de stenoză și regurgitare a valvelor.
 - Valva mitrală este cea mai frecvent implicată, apoi valva aortică, valva tricuspidă rar și valva pulmonară aproape niciodată.
- Pericard
 - Pericardita produce revărsat pericardic și un exudat seros gros care dă aspectul de „pâine și unt” macroscopic.

Leziuni extracardiac

- Afectare articulară cu efuziune, vindecare ulterioară fără nicio deformare reziduală
- Noduli subcutanați care prezintă multe caracteristici histologice similare cu cele ale corpului Aschoff
- Leziuni pleurale (pleurezie fibrinoasă)
- Leziuni pulmonare (pneumonită reumatică)
- Descoperiri nespecifice în creierul pacienților cu coree

Manifestări clinice

Durere de gât

- Doar două treimi dintre pacienți își amintesc că au avut simptome ale căilor respiratorii superioare în ultimele 1-5 săptămâni.

Poliartrita

- Artrita este cea mai frecventă manifestare majoră a febrei reumatice și este prezentă în aproape 75% din cazuri.
- Prezentarea clasică este poliartrita migratorie acută cu caracteristici ale unei boli febrile.
- Cele mai frecvent implicate articulații sunt articulațiile mari ale extremităților.
- Șoldurile și articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor sunt afectate ocazional.
- Afectarea coloanei vertebrale, a articulațiilor sternoclaviculare și temporomandibulare este rară.
- Articulațiile afectate prezintă semne de inflamație cu sau fără efuziune.

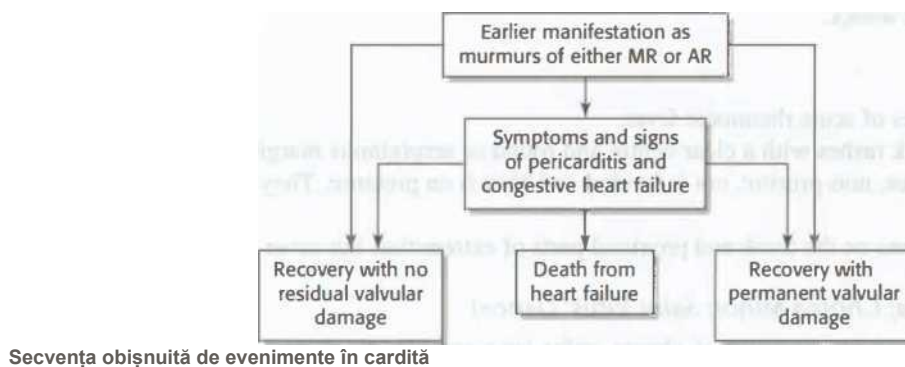
- „Implicarea migratoare” sau natura „flugătoare” este caracteristică. Pe măsură ce durerea și umflarea scad într-o articulație, alții tind să se implice.
- Într-o perioadă de timp, articulațiile implicate se vindecă fără deformări reziduale. Artrita Jaccoud este o deformare rară a articulațiilor metacarpofalangiene în urma atacurilor repetate de febră reumatică.
- Pentru a fi acceptabil ca criteriu major de diagnostic:
 - Poliartrita ar trebui să implice două sau mai multe articulații.
 - Ar trebui să fie asociat cu cel puțin două manifestări minore
 - Ar trebui să fie asociat cu un titru ridicat al unuia dintre anticorpii streptococici

Artrita reactivă post-streptococică (PSRA)

- Dezvoltarea artritei după un episod de faringită streptococică de grup A fără alte criterii majore de febră reumatică acută
- Apare - la 10 zile după faringită și nu răspunde ușor la acidul acetilsalicilic. Artrita de febră reumatică apare la 14 până la 21 de zile după un episod de faringită streptococică de grup A și răspunde rapid la acidul acetilsalicilic.
- Artrita PSRA este cumulativă și persistentă și poate implica articulații mari, articulații mici sau scheletul axial. Pe de altă parte, artrita de febră reumatică este migratoare și tranzitorie și de obicei implică doar articulațiile mari.
- O proporție mică de pacienți cu PSRA pot dezvolta ulterior boală valvulară; prin urmare, pacienții trebuie supravegheați cu atenție timp de câteva luni pentru semne de cardită.

Cardita

- Caracteristicile carditei se dezvoltă precoce (în decurs de 3 săptămâni de la debut) și apar în 40-50% din cazuri.
- Este mai frecventă la copiii mai mici și poate fi asimptomatică și observată doar la ecocardiografie.
- Febra reumatică poate implica endocard, miocard și pericard, ducând la pancardită.
- Implicarea miocardului singur fără implicarea pericardică și endocardică nu constituie un criteriu major.



Manifestări ale carditei

- Miocardită
 - Tahicardie disproporționată cu febră și persistentă în somn
 - Scăderea bătailor
 - Al treilea zgomot cardiac (S₃), al patrulea zgomot cardiac (S₄) sau un galop însumat
 - Calitatea fetală sau „tic-tac” a zgomotelor cardiace
 - Aritmii, dintre care prelungirea intervalului PR fiind cea mai frecventă
 - Caracteristicile insuficienței cardiace congestive
- Endocardita
 - Suflu sistolic apical de insuficiență mitrală
 - Suflu apical mijlociu-diastolic (suflu Carey-Coombs) datorat nodulilor de pe foiele valvei mitrale
 - Suflu bazal precoce-diastolic de regurgitare aortică
 - La o persoană cu RHD anterioară:
 - O schimbare clară a caracterului murmurului
 - Apariția unui nou murmur semnificativ

- Pericardită
 - Durerea pericardică
 - Frecarea pericardică
 - Revărsat pericardic (mai puțin frecvent și întotdeauna mic)

Caracteristicile cardinale ale carditei reumatice acute

<ul style="list-style-type: none"> • Murmurele • Suflu sistolic apical • Suflu apical mid-diastolic (suflu Carey-Coombs) • Suflu diastolic bazal 	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardită • Cardiomegalie • Insuficiență cardiacă congestivă
--	--

Diagnosticul Carditei

- Necesită prezența unuia sau mai multor dintre următoarele:
 - Apariția sau modificarea caracterului murmurilor organice
 - Cardiomegalie
 - Pericardită sau pericardie] eficacitate
 - Insuficiență cardiacă congestivă

Noduli subcutanați

- Nodulii subcutanati sunt de obicei asociati cu cardita severa si tind sa apara la cateva saptamani dupa debutul acesteia.
- Descriere — Noduli mici, de mărimea unui bob de mazăre, nedureroase peste proeminențe osoase.
- Locurile comune — tendoanele extensoare ale mâinilor și picioarelor, coatelor, marginile rotulei, scalpului, occiputului, peste scapule și peste procesele spinose ale vertebrelor.
- Ușor ratat deoarece pielea de deasupra lor nu este inflamată.
- De obicei persistă 1-2 săptămâni.

Eritem marginal

- Apare în aproape 10% din cazurile de febră reumatică acută.
- Acestea sunt erupții cutanate roz eritematoase cu un centru clar și margini rotunde sau serpiginoase. Aceste erupții cutanate sunt trecătoare, migrează dintr-un loc în altul, nu sunt pruriginoase, nu sunt indurate și se albesc la presiune. Ele sunt provocate prin aplicarea căldurii.
- Ele sunt cel mai frecvent observate pe trunchi și părțile proximale ale extremităților, dar niciodată pe față.

Coreea (Coreea lui Sydenham ; Coreea minoră; Dansul Sfântului Vitus)

- Pentru o descriere detaliată și managementul coreei, consultați mai târziu și, de asemenea, la capitolul „Boli ale sistemului nervos”.
- Coreea apare de obicei după o perioadă lungă de latentă (până la 6 luni) după infecția inițială cu streptococ.
- Apare în aproape 15% din primele crize de febră reumatică acută și este cel mai frecvent între 7 și 14 ani. Este rar după pubertate.
- Coreea se caracterizează prin mișcări bruște, fără scop, neregulate asociate cu slăbiciune musculară, instabilitate emoțională, obsesii și compulsii, ticuri și trășături psihotice.
- Coreea pură este termenul folosit atunci când nu se remarcă manifestări reumatice anterioare.

Alte manifestări clinice ale febrei reumatice

- Alte manifestări clinice includ febră, artralgie, dureri abdominale și epistaxis.

Durata atacului

- Durata medie a unui atac de febră reumatică acută netratată este de aproximativ 3 luni.
- Febra reumatismala cronică, definită în general ca boala care persista mai mult de 6 luni, apare în mai puțin de 5% din cazuri și este o cauză a insuficienței cardiace congestive persistente.

Caracteristici de laborator*Izolarea streptococilor de grup A*

- Streptococii de grup A pot fi izolați prin cultura gâtului doar într-o minoritate de cazuri. Prin urmare, testele serologice sunt de preferat.

Teste cu anticorpi streptococici (teste serologice)

- Aceste teste confirmă o infecție recentă cu streptococ.
- Nivelurile de anticorpi streptococici sunt crescute în stadiile incipiente ale febrei reumatice acute. Cu toate acestea, nivelurile lor pot fi scăzute sau în scădere în două situații:
 - Când intervalul dintre infecția faringiană streptococică și depistarea febrei reumatice este mai mare de 2 luni (de exemplu, coreea)
 - La acei pacienți a caror singura manifestare majora este cardita reumatică
- Testele serologice frecvente efectuate sunt:
 - Testul anti-streptolizin O (ASO)
 - Anti-DNaza B
 - Antihialuronidază (AH)
 - Testul anti-streptozime (ASTZ)
- Titlurile unice de ASO mai mult de 250 de unități Todd la adulți și 333 de unități Todd la copii peste 5 ani sunt considerate pozitive. Cu toate acestea, un titru în creștere este și mai semnificativ. Testul ASO este pozitiv în 80% din cazuri.
- Testul anti-streptozim (ASTZ) este un indicator foarte sensibil al infecției recente cu streptococ. Titlurile mai mari de 200 de unități/ml sunt considerate pozitive. Valoarea reală a testului ASTZ este în excluderea febrei reumatice.
- Aceste patru teste, atunci când sunt combinate împreună, oferă o rată de precizie de peste 95%.

Reactanți de fază acută

- Aceste teste confirmă prezența unui proces inflamator, dar sunt nespecifice
 - Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este crescută.
 - Proteina C reactivă (CRP) în sânge.
- Aceste două sunt adesea normale în coree.

Alte teste care confirmă o reacție inflamatorie

- Leucocitoză polimorfonucleară
- Creșterea complementelor serice
- Creșterea mucoproteinelor serice, a nivelurilor de globulină α_2 și γ
- Anemia datorată suprimării eritropoiezei

Electrocardiogramă

- Cea mai consistentă anomalie este o prelungire a intervalului PR.
- Constatări mai puțin frecvente sunt blocul AV de gradul doi și alte modificări nespecifice.

Radiografia toracică

- Radiografia toracică poate arăta semne de insuficiență cardiacă.
 - Cardiomegalie
 - Congestie pulmonară

Ecocardiografie

- Ecocardiografia poate detecta:
 - Disfuncție miocardică
 - Disfuncție valvulară
 - Revărsat pericardic

Diagnosticul febrei reumatice acute

- Pentru diagnostic se aplică criteriile T. Duckett-Jones modificate (criteriile Jones revizuite) sau criteriile OMS.
- Criteriile Jones revizuite sunt pentru diagnosticul primului episod de febră reumatică acută.

*Criteriile Jones revizuite***Manifestări majore**

- Cardita
- Poliartrita
- Coreea
- Eritem marginat
- Noduli subcutanați

Manifestări minore

- Febră
- Artralgie
- Febră reumatică anterioară sau boală de inimă reumatică
- VSH crescut
- CRP pozitiv
- Interval PR prelungit

- Două manifestări majore sau una majoră și două manifestări minore indică o probabilitate mare, cu o dovadă de susținere a infecției streptococice anterioare, de ex.
 - Scarlatina recentă
 - Cultură pozitivă a gâtului pentru streptococul de grup A
 - Creșterea anticorpilor streptococici
- Criteriile OMS pot fi utilizate atât pentru primul episod, cât și pentru episoadele recurente de febră reumatică acută. Dovezile justificative ale infecției streptococice anterioare includ, de asemenea, testul antigen rapid pozitiv pentru streptococii de grup A pe tamponul gâtului.

Criteriile OMS

- Primul episod - conform criteriilor Jones
- Episodul recurent:
 - La un pacient fără RHD stabilită: conform primului episod
 - La un pacient cu RHD stabilită: necesită doar două manifestări minore plus dovezi ale infecției anterioare cu streptococ de grup A conform criteriilor Jones
- Coreea și cardita indolentă nu necesită dovezi ale infecției cu streptococ de grup A anterioare sau alte criterii majore

Managementul febrei reumatice acute*Repaus la pat*

- Pacienții care nu au avut cardită trebuie sfătuiți repaus la pat până când temperatura și VSH sunt normale.
- Pacienții care au avut cardită trebuie să continue să aibă repaus la pat timp de 2-6 săptămâni după ce VSH și temperatura au revenit la normal.

Terapia antistreptococică

- Trebuie administrat un curs de antibiotic pentru eradicarea streptococilor, chiar dacă cultura gâtului este negativă. Se poate utiliza unul dintre următoarele regimuri:
 - Injectare unică de penicilină benzatină 1,2 milioane de unități intramuscular.
 - Injectarea zilnică de procaină penicilină 6.000.000 de unități intramuscular timp de 10 zile.
 - Eritromicină orală 20-40 mg/kg/zi în trei prize divizate, la pacienții sensibili la penicilină, sau azitromie cîn în doză de 500 mg o dată pe zi timp de 5 zile.

Salicilati

- Aspirina este eficientă în ameliorarea simptomatică.
- Aspirina se începe la doze de 60 mg/kg/zi în șase prize divizate. Doza este crescută treptat până când medicamentul produce fie o ameliorare clinică, fie toxicitate sistemică (tinitus, cefalee sau hiperpnee). Această doză poate ajunge până la 120 mg/kg/zi sau maxim 8 g/zi.
- Aspirina în această doză trebuie continuată până când VSH este normală, apoi redusă treptat timp de 4-6 săptămâni.

Corticosteroizi

- Indicații
 - Pacienții care au cardită severă manifestată prin insuficiență cardiacă congestivă care nu răspund la aspirină
 - Pacienți cu artrită severă ale căror simptome și semne nu sunt suprimate în mod adecvat de aspirina

- Prednisolonul se administrează pe cale orală în doză de 60-120 mg/zi în patru prize divizate până când VSH este normal. Apoi este eliminată treptat pe o perioadă de 2 săptămâni.
- Pentru a preveni o „recuperare post-steroidi” se poate adăuga un curs „suprapus” de aspirină atunci când steroidul este redus. Aspirina este apoi continuată pentru încă 2-3 săptămâni.
- Monitorizarea terapiei cu corticosteroizi sau aspirină în timpul fazei acute, precum și în timpul reducerii treptei trebuie să se bazeze pe indici ai procesului de vindecare:
 - ESR
 - proteina C reactiva (CRP)

Terapie de sprijin

- Include tratamentul insuficienței cardiace congestive, leziunilor valvulare, blocuri cardiace și coree

Prevenirea febrei reumatice

- Prevenirea febrei reumatice include:
 - „Prevenirea primară”—prevenirea atacurilor reumatice inițiale
 - „Prevenirea secundară”— prevenirea recurenței febrei reumatice

Prevenție primară

- Prevenția primară poate fi rezumată ca „diagnostic și tratament precis al infecției faringiene cu streptococ de grup A”.
- Un focar de febră reumatică la o populație închisă este cel mai bine tratat prin profilaxia în masă cu penicilină.
- Faringita streptococică stabilită poate fi tratată cu penicilină procaină, penicilină benzatinică sau penicilină orală, sau eritromicină sau azitromicină.
- În comunitățile în care febra reumatică este endemică, durerea în gât la copii (3-15 ani) trebuie considerată infecție cu streptococ și trebuie tratată ca atare, cu excepția cazului în care este prezentă oricare dintre următoarele caracteristici clinice: ulcerăție, răgușeală, secreție nazală apoasă sau conjunctivită.

Prevenție secundară (profilaxia febrei reumatice)

- Profilaxia febrei reumatice trebuie administrată tuturor pacienților care au prezentat un atac documentat de febră reumatică.
- Durata profilaxiei este controversată. Contururile generale sunt:
 - Fără cardită: timp de 5 ani sau până la 18 ani (oricare dintre acestea este mai lungă)
 - Cardita rezolvată: timp de 10 ani sau până la 25 de ani (oricare dintre acestea este mai lungă)
 - RHD severă sau dacă este necesară o intervenție chirurgicală: Pe tot parcursul vieții sau cel puțin până la vârsta de 40 de ani.
- Decizia de a continua profilaxia peste 5 sau 10 ani (în primul sau al doilea grup menționat mai sus) depinde de multe variabile cum ar fi vârsta pacientului, riscul relativ de infectare, starea socio-economică etc.
- Regimuri: Se poate utiliza unul dintre următoarele regimuri:
 - Injectare intramusculară a 1,2 milioane de unități de penicilină G benzatină la fiecare 3 săptămâni (cel mai eficient regim)
 - Penicilină V orală 500 mg de două ori pe zi
 - Amoxicilină (eliberare susținută) 1g o dată pe zi
 - Sulfadiazină 1 g/zi pe cale orală în doză unică (la cei alergici la peniciline)
 - Eritromicină 250 mg de două ori pe zi pe cale orală sau azitromicină 500 mg o dată pe zi (la cei alergici la peniciline și sulfa)

Q. Discutați despre etiologia, caracteristicile clinice și managementul coreei reumatice (corea lui Sydenham; coreea minoră; dansul Sfântului Vitus).

Definiție

- Coreea reumatică este un sindrom caracterizat prin mișcări coreice, slăbiciune musculară și instabilitate emoțională (consultați și capitolul „Boli ale sistemului nervos”).

Etiologie

- Infecția faringiană cu streptococi de grup A.
- Coreea este o manifestare întârziată a febrei reumatice. Adesea, există o perioadă lungă de latentă de până la 6 luni.
- Când nu se constată manifestări reumatice anterioare, se folosește termenul de coree pură.
- Coreea este mai frecventă la femeile din grupa de vârstă 5-15 ani.

Caracteristici clinice

- Formele ușoare vor apărea ca tulburări crescute și pot fi dificil de diagnosticat. Următoarele trei semne sunt utile în cazurile ușoare:
 - „Strângerea lăptășoarei” – Se datorează incapacității de a menține contracția musculară. Când pacientului i se cere să strângă degetele examinatorului, are loc o mișcare de strângere și relaxare (cum ar fi mulsul unei vaci), care este descrisă ca strângere de lăptără.
 - „Aspect de pungă de viermi” – Este vorba despre contracții asincrone ale mușchilor linguali.
 - „Semnul „Jack-in-the-box” – Când pacientului i se cere să țină limba în afară, aceasta se retrage involuntar.
- Cazurile bine stabilite sunt ușor de diagnosticat. Există mișcări intermitente sau continue, rapide, sacadate, involuntare ale extremităților care interferează cu activitatea normală. Mișcările pot fi mai mult pe o parte (hemicoreea). Coreea facială are ca rezultat grimase frecvente, clipire și tulburări de vorbire. Aceste mișcări scad în somn și se agravează cu tulburări emoționale și în timpul mișcărilor voluntare.
- În cazurile severe, persoana nu poate să se ridice sau să stea și are smucituri continue violente care pot provoca vătămări fizice.

Caracteristici suplimentare

- hipotonie
- Genunchiuri pendulare
- Slăbiciune musculară generalizată (ușoară)
- Instabilitate emoțională

management

- Odihnă psihică și fizică completă
- Țineți pacientul într-o cameră liniștită
- Serturi căptușite pentru paturi pentru a preveni rănirea
- Haloperidol sau valproat de sodiu cu diazepam
- Profilaxia febrei reumatice

Q. Discutați etiologia, fiziopatologia, caracteristicile clinice, investigațiile și complicațiile stenozei mitrale.

Î. Cum evaluați severitatea stenozei mitrale în funcție de dimensiunea orificiului valvei mitrale?

Î. Explicați pe scurt despre stenoza mitrală juvenilă și stenoza mitrală pediatrică.

Anatomia valvei mitrale normale

- Aparatul valvei mitrale este o structură în formă de pâlnie, cu vârful în ventriculul stâng.
- Orificiul normal al valvei mitrale este de aproximativ 4-6 **cm²** (în medie 5 cm²).
- Aparatul valvei mitrale are un inel mitral și două foițe și anume foița mitrală anterioară (AML) și foița mitrală posterioară (PML). Cele două foliole sunt atașate prin aproximativ 120 de corduri tendinoase de doi mușchi papilari.

Anatomie alterată în stenoza mitrală reumatică

Caracteristici patologice primare

- Cuspizii mitrali îngroșați, cu sau fără calcificare
- Fuziunea comisurilor valvulare (cauza majoră a obstrucției)
- Scurtarea și fuziunea cordelor tendinee

Caracteristici patologice secundare

- Hipertrofie și dilatație atrială stângă
- Trombi atriali stângi
- Modificări ale hipertensiunii arteriale și venoase în sistemul vascular pulmonar
- Hipertrofia ventriculară dreaptă

Etiologia stenozei mitrale

<ul style="list-style-type: none"> • Febră reumatică • Stenoza mitrală congenitală • Cardita cu virus Cocksackie B • Lupus eritematos sistemic • Mixom atrial • Tratament cu metisergidă 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoid malign • Gută • Calcificare inelară mitrală • Mucopolizacridoza • Endocardită infecțioasă (extrem de rară) • Artrita reumatoidă (extrem de rara)
--	---

- Febra reumatică este cea mai frecventă cauză a stenozei mitrale. Dar numai aproximativ jumătate dintre pacienții cu stenoză mitrală vor prezenta reumatism sau coree în antecedente.
- Două treimi din toți pacienții cu stenoză mitrală sunt femei.
- În India, perioada de latentă de la primul atac de febră reumatică până la apariția simptomelor stenozei mitrale este mult mai scurtă decât în Occident (unde este în medie de 20 de ani). Această perioadă poate fi de 1-2 ani. Acest lucru se datorează atacurilor repetate de cardită severă din India.
- Stenoza mitrală juvenilă este frecventă în India. Manifestările clinice apar sub vârsta de 19 ani.
- Stenoza mitrală pediatrică indică dezvoltarea manifestărilor clinice sub vârsta de 12 ani.

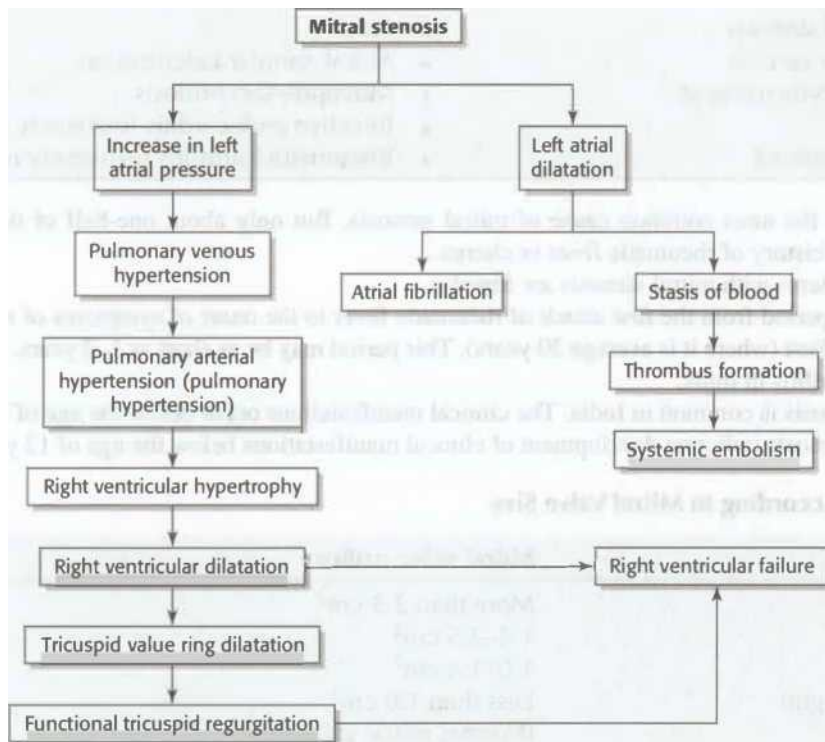
Severitatea stenozei în funcție de dimensiunea valvei mitrale

Severitate/stadiu	Orificiul valvei mitrale
• Minimal	Mai mult de 2,5 cm ²
• Ușoară	1,4-2,5 cm ²
• Moderat	1,0-1,4 cm ²
• Sever (critic, strâns)	Mai puțin de 1,0 cm ² (Orificiul normal al valvei mitrale este de 4-6 cm ²)

Fiziopatologia și Hemodinamica

- În stenoza mitrală, obstrucția fluxului de sânge din atriul stâng către ventriculul stâng duce la creșterea presiunii atriale stângi (până la 25 mmHg în cazurile severe). Această creștere a presiunii atriale stângi apare doar în timpul efortului în stadiile inițiale, dar ulterior rămâne ridicată chiar și în repaus.
- Presiunea atrială stângă crescută este reflectată înapoi în venele pulmonare, rezultând hipertensiune venoasă pulmonară.
- Ulterior se dezvoltă hipertensiunea arterială pulmonară. Simptomele și semnele hipertensiunii venoase pulmonare se reduc atunci când se instalează hipertensiunea arterială pulmonară.
- Hipertensiunea arterială pulmonară (hipertensiunea pulmonară) rezultă din:
 - „Hipertensiune pulmonară pasivă” - transmiterea pasivă înapoi a presiunii atriale stângi crescute.
 - „Hipertensiune pulmonară reactivă” - spasm reflex al arteriolelor pulmonare ca răspuns la creșterea presiunii venoase și atriale stângi pulmonare.
 - Modificări organice obliterative în patul vascular pulmonar.
- Această hipertensiune pulmonară cronică are următoarele consecințe:
 - Hipertrofie ventriculară dreaptă și dilatare ulterioară, ducând în cele din urmă la insuficiență ventriculară dreaptă.
 - Insuficiență tricuspidiană funcțională din dilatarea inelului valvei tricuspidiene secundară dilatației ventriculare drepte.
 - Incompetență pulmonară (regurgitație) din cauza dilatației inelului valvei pulmonare.
- Presiunea atrială stângă crescută are ca rezultat dilatația atrială stângă. Acest atriul stâng mărit este predispus la:
 - Fibrilație atrială
 - Staza sângelui cu formarea de trombi
 - Desprinderea trombului rezultând în embolie sistemică
- Frația de ejeție a ventriculului stâng a scăzut la aproximativ o treime dintre pacienți din cauza:
 - Preîncărcare redusă din cauza umplerii deteriorate
 - Postîncărcare crescută secundară vasoconstricției reflexe (secundară reducerii debitului cardiac)
- Pacienții cu stenoză mitrală severă se decompensează ușor cu tahicardie sau debit mare.
- Con tracția atrială ajută la menținerea fluxului prin valva mitrală stenotică; fibrilația atrială, care este asociată cu tahicardie, intervalul RR neregulat și lipsa contracției atriale, este adesea un factor precipitant important pentru simptomele dispneei.

Fiziopatologia



Caracteristici clinice

Simptome

- Stenoza mitrală ușoară până la moderată poate rămâne asimptomatică. Hiperfuncția limfatică la astfel de pacienți poate ajuta la prevenirea congestiei pulmonare și a simptomelor asociate acesteia.
- Istoria naturală a stenozei mitrale este de așa natură încât, odată ce pacientul devine simptomatic, există o deteriorare treptată și constantă. Afectarea persistentă a valvei inflamatorii și leziunea hemodinamică contribuie la progresia treptată. Moartea survine în 2-5 ani dacă stenoza nu este corectată.

Dispnee

- Dispneea este inițial de efort, dar progresează treptat până la o stare de dispnee chiar și în repaus.
- Dispneea rezultă din congestia venoasă pulmonară care apare ca urmare a hipertensiunii venoase pulmonare. Lichidul este alungat din capilarele pulmonare în interstițiu, ceea ce duce la o scădere a complianței plămânilor și, în consecință, crește munca de respirație. Aceasta duce la dispnee.
- Efortul sever, excitația, febra, anemia, actul sexual, sarcina, tireotxicoza și fibrilația atrială pot precipita sau agrava dispneea prin creșterea presiunii capilare pulmonare.

Ortopneea și dispneea nocturnă paroxistică

- În decubit dorsal, există o revenire venoasă crescută către inimă, ceea ce va crește presiunea venoasă pulmonară, rezultând ortopnee și DNP.

Edem pulmonar

- Edemul pulmonar se dezvoltă atunci când presiunea capilară pulmonară depășește 25 mmHg, iar transudatul rezultat nu poate fi curățat de limfatici.
- Factorii obișnuiți de precipitare ai edemului pulmonar sunt aceiași cu cei pentru dispnee (a se vedea mai sus).
- Edemul pulmonar se poate dezvolta sub două forme, fie brusc, fie treptat, precedat de ortopnee și DNP.

Hemoptizie

- Cauzele hemoptiziei în stenoza mitrală sunt următoarele:

- Ruptura conexiunilor venoase pulmonare-bronșice secundară hipertensiunii venoase pulmonare
- Spută roz spumoasă a edemului pulmonar
- Sputa striată de sânge a bronșitei recurente
- Infarct pulmonar datorat emboliei pulmonare

- Hemoptizia scade pe măsură ce se dezvoltă hipertensiunea arterială pulmonară.

Bronșita de iarnă

- Pacienții cu stenoză mitrală sunt predispuși la atacuri recurente de bronșită, în special în sezonul de iarnă.

Alte Simptome

- palpitații.
- Oboseală, pierderea poftei de mâncare și dureri în piept din cauza hipertensiunii pulmonare și a insuficienței cardiace congestive.
- Simptome ale insuficienței ventriculare drepte cum ar fi edem periferic, durere hipocondrială dreaptă etc.
- Pot fi prezente simptome legate de complicații (vezi infra).

Semne fizice**Examenul general**

- Cianoza periferică și facială apar în cazuri extrem de severe.
- Faciesul mitral este observat în cazurile severe cu debit cardiac scăzut și vasoconstricție periferică. Buzele și fața sunt cianotice. În ciuda acestei cianoze, poate exista o „bușare malară” sau „față floridă” (aspect florid) din cauza venelor dilatate de la obraz.
- Edemul periferic în insuficiența cardiacă congestivă.

Puls

- Volum scăzut în stenoza mitrală severă
- Ritm neregulat neregulat și volum variabil în fibrilația atrială

Tensiunea arterială

- Poate fi ușor redusă.

Vene jugulare

- Presiunea venoasă jugulară este crescută în insuficiența cardiacă congestivă.
- Puls venos jugular.
 - *Valuri* proeminente cu hipertensiune pulmonară
 - Absenta *a* undelor în fibrilația atrială
 - Unde *v* proeminente (*unde cv*) și *coborâre* *y* rapidă în regurgitarea tricuspidiană funcțională

Inspecție și palpare

- Bombă precordială în cazurile de lungă durată cu debutul bolii devreme în viață
- Bătăia apexului este normală în poziție în stenoza mitrală izolată, în timp ce poate fi schimbată odată cu dezvoltarea hipertrofiei ventriculare drepte.
- Bătăile Apex sunt puternice din cauza primului zgomot puternic al inimii.
- Fier diastolic la vârf, care se simte cel mai bine cu pacientul în poziție laterală stângă, cu respirația ținută în expirație.
- Exercițiile fizice accentuează fierul.
- Pulsații vizibile și palpabile în al doilea spațiu intercostal stâng din artera pulmonară dilatată subiacentă în hipertensiunea pulmonară.
- Componenta pulmonară palpabilă a celui de-al doilea zgomot cardiac (P_2) în zona pulmonară din cauza hipertensiunii pulmonare.
- Ușurință parastemală stângă vizibilă și palpabilă și pulsație epigastrică din cauza hipertrofiei ventriculului drept.

Auscultatie

Primul sunet puternic al inimii

- Aceasta este o constatare importantă în stenoza mitrală. Se datorează închiderii valvei mitrale bolnave cu apunerea rapidă a foilor.
- În fibrilația atrială asociată, primul zgomot cardiac variază ca intensitate.
- O intensitate scăzută a primului zgomot cardiac într-una dintre următoarele:

- Calcificarea valvei mitrale
- Regurgitare mitrală asociată dominantă
- Regurgitare aortică asociată dominantă

Al doilea sunet puternic al inimii

- Acesta este un semn important al hipertensiunii pulmonare.
- Al doilea zgomot cardiac este strâns divizat și componenta pulmonară a celui de-al doilea zgomot cardiac (P_2) este accentuată.

Snap de deschidere mitrală

- Snap de deschidere (**OS**) este un sunet ascuțit, rapid care apare la începutul diastolei, după închiderea valvei aortice (A_2).
- Cel mai bine se aude în timpul expirației, la sau doar medial de apex cardiac (uneori, este auzit pe scară largă).
- **OS** este cauzată de o presiune ridicată a atriului stâng care forțează brusc deschiderea valvei mitrale în timpul diastolei.
- Semnificație
 - Un interval 2-OS semnifică severitatea stenozei mitrale, fiind apropiat de stenoza mai strânsă. Acesta variază de la 0,04 la 0,12 secunde.
 - OS poate deveni plictisitor (moale) sau chiar absent în stenoza mitrală severă dacă există calcificare sau fibroză severă a valvei mitrale. De asemenea, poate fi absent în stenoza mitrală severă din cauza rotației extreme a inimii în sensul acelor de ceasornic.
 - Intensitățile primului zgomot cardiac (S_1) și OS se corelează cu mobilitatea AML (restrânsă de fibroză severă sau calcifiere).

Ejectare Click

- Un clic de ejecție sistolică pulmonară poate fi auzit în hipertensiunea pulmonară severă cu dilatare marcată a arterei pulmonare.

Suflu de stenoză mitrală

- Acesta este un suflu diastolic bine localizat în zona mitrală. Are un ton joase, aspru și hureit, cel mai bine se aude la vârf cu clopoțelul stetoscopului, cu pacientul în poziție laterală stângă și în timpul expirației. Murmurul este accentuat de exercițiile efectuate chiar înainte de auscultare.
- În stadiile incipiente ale stenozei mitrale, suflul este limitat la mijlocul diastolei sau pre-sistolei. Tot mai târziu, suflul devine mai lung și se extinde până la primul zgomot cardiac (S_1), adesea cu o accentuare pre-sistolice.
- La pacienții cu ritm sinusal, suflul este accentuat în timpul sistolei atriale („accentuare pre-sistolice”), deoarece contracția atrială crește viteza de flux prin valva mitrală stenozată.
- Accentuarea pre-sistolica a suflului este prezenta:
 - Cu ritm sinusal regulat
 - În timpul intervalului RR lung în fibrilația atrială
- Accentuarea pre-sistolica a suflului este absentă (chiar și cu stenoza mitrală semnificativă) în:
 - Valva mitrală rigidă sau calcificată
 - Debit cardiac foarte scăzut
 - Fibrilație atrială
- Durata suflului este variabilă. În general, durata suflului se corelează cu severitatea stenozei (cu cât suflu este mai lung, cu atât stenoza este mai severă).
- Suflul diastolic clasic al stenozei mitrale severe (orificiul valvei mitrale mai mic de 1 cm^2) debutează imediat după OS, este în mod caracteristic lung și puternic și prezent pe tot restul diastolei cu o accentuare presesistolice, care se termină cu un prim zgomot cardiac puternic.

Murmur de regurgitare tricuspidiană

- Acesta este un suflu pansistolic puternic auzit la marginea sternului din stânga jos. Se accentuează în timpul inspirației (semnul lui De-Carvalho). Acest suflu trebuie diferențiat de un suflu organic de insuficiență mitrală, care ar putea fi o leziune asociată.

Suflu de insuficiență pulmonară (Suflu de Graham Steell)

- Acesta este un suflu decrescend diastolic precoce ascuțit de-a lungul marginii sternale stângi. Regurgitarea pulmonară rezultă din dilatarea inelului *valvular pulmonar* care apare în cazul hipertensiunii pulmonare severe. Acest suflu ar trebui să fie diferențiat de suflul mai frecvent de regurgitare aortică ușoară, care ar putea fi o leziune asociată.

Alte Constatări

- În cazul insuficienței ventriculare drepte severe, pot apărea hepatomegalie sensibilă, edem periferic, ascita și revărsat pleural pe partea dreaptă.

Semne care indică severitatea stenozei mitrale

- | | |
|--|--|
| • Îngust A ₂ -OS | • Suflu diastolic lung |
| • Semne de hipertensiune arterială pulmonară | • Semne de suprasolicitare a ventriculului drept |

Investigații în stenoza mitrală

- Electrocardiograma poate confirma:
 - Mărirea atrială stângă („P” mitrală)
 - Hipertrofia ventriculară dreaptă
 - Fibrilație atrială

*Caracteristicile radiologice ale stenozei mitrale***Datorită mării atriului stâng**

- Îndreptarea marginii inimii stângi (mitralizare) datorită mării apendicelui atriului stâng
- Marginea dreaptă dublă a inimii (umbră prin umbră sau balon dublu)
- Lărgirea unghiului carinal și ridicarea bronhiei principale stângi
- Indentarea esofagului pe rândunică de bariu

Din cauza hipertensiunii venoase pulmonare

- Proeminența venelor lobului superior (semnul coarnelor de cerb sau semnul mustații inverse)
- Kerley A (linii drepte de până la 4 cm lungime, care merg spre hil) și Kerley B (linii scurte, orizontale în apropierea unghiurilor costofrenice)
- Manșete endobronșică
- Opacitatea perihilară bilaterală densă la hil, estompând spre periferie (semnul aripii liliacului)

Din cauza hipertensiunii arteriale pulmonare

- Conus pulmonar proeminent
- Proeminența arterelor pulmonare și a ramurilor lor principale
- Tăierea periferică a arterelor pulmonare mici
- Mărirea ventriculului drept

Datorită modificărilor valvei mitrale

- Calcificarea valvei mitrale, cel mai bine observată la fluoroscopie

- Ecocardiograma poate dezvălui:
 - Stenoza mitrală și dimensiunea orificiului valvei
 - Anatomia aparatului valvei mitrale
 - Dimensiunea camerelor cardiace
 - Presiunea arterei pulmonare
 - Calcificarea valvei mitrale
 - Alte leziuni valvulare asociate
- Ecocardiografia transesofagiană poate evidenția:
 - O imagine îmbunătățită a anatomiei valvei mitrale, inclusiv prezența calcificării
 - Un cheag în atriul stâng sau în apendicele atriului stâng
- Cateterism cardiac:
 - Rareori necesare, deoarece metodele de imagistică discutate mai sus sunt precise.
 - Utilizat ocazional pentru a evalua discrepanțe între simptome și constatările ecocardiografice.
 - Utilizat ocazional pentru imaginea arterelor coronare la pacienții vârstnici.

Complicațiile stenozei mitrale

- Atrial fibrillation
- Pulmonary hypertension
- Right ventricular failure
- Systemic thromboembolism
- Haemoptysis
- Bronsita de iarna
- Disfagie datorată compresiei esofagiene de către atriul stâng
- sindromul Ortner
- Endocardită infecțioasă (foarte rar)

Fibrilația atrială în stenoza mitrală

- Cea mai frecventă complicație a stenozei mitrale, apare la până la 40% dintre pacienți.
- Fibrilația atrială poate apărea ca un episod tranzitoriu sau o aritmie susținută.
- Pierderea contracției atriale odată cu dezvoltarea fibrilației atriale scade debitul cardiac cu 15-20%. Deoarece debitul cardiac este legat de frecvența cardiacă, fibrilația atrială cu o frecvență ventriculară rapidă scade timpul de umplere diastolică și compromite și mai mult debitul cardiac.
- Fibrilația atrială predispune la embolie sistemică.
- Incidența fibrilației atriale în stenoza mitrală este legată de:
 - Dimensiunea atriului stâng (cu cât dimensiunea este mai mare, cu atât este mai frecventă)
 - Vârsta pacientului (cu cât pacientul este mai în vârstă, cu atât este mai frecvent)
 - Inflamație reumatică reziduală
 - Fibroza atrială stângă

Embolia sistemică în stenoza mitrală

- Embolia sistemică apare din cheagurile formate în atriul stâng.
- De obicei, cheagurile proaspăt formate sunt dislocate, mai degrabă decât cele vechi.
- Embolizarea apare de obicei la creier (60-70%), rinichi, splină și extremități.
- Embolia este mai frecventă în următoarele situații:
 - Fibrilație atrială
 - Pacienți în vârstă (cu vârsta peste 35 de ani)
 - Cei cu debit cardiac redus
 - Cei care au avut deja unul sau mai multe episoade embolice
 - Cei care au un apendice atrial stâng mare

Endocardita infecțioasă

- Apare rar la pacienții cu stenoză mitrală izolată.
- La pacienții cu stenoză mitrală în monoterapie, apare mai frecvent în stenoze mitrale ușoare cu valve flexibile și mai rar în stenoze severe cu valve rigide, calcificate.

Sindromul Ortner

- Aceasta este o complicație foarte rară a hipertensiunii pulmonare severe secundară stenozei mitrale. Există răgușeală a vocii din cauza paraliziei nervului laringian recurent stâng. Există compresie a nervului între artera pulmonară tensionată mărită și aortă, la ligamentul arteriosum.

Managementul stenozei mitrale***Management medical***

- Tratamentul fibrilației atriale cu anticoagulante, digoxină, verapamil, diltiazem, P-blocante și cardioversie.
- Tratamentul insuficienței ventriculare drepte cu restricție de sare, diuretice, digoxina etc.
- Profilaxia endocarditei infecțioase nu este recomandată la pacienții cu stenoză mitrală, cu excepția cazului în care s-a efectuat înlocuirea valvei mitrale sau repararea valvei mitrale folosind material protetic sau pacientul a avut anterior endocardită.
- Profilaxia febrei reumatice.

Management chirurgical

- Indicat la pacienții cu simptome de clasa III sau IV. Alte considerații includ anatomia valvei și debutul complicațiilor chiar și în absența simptomelor (de exemplu, fibrilație atrială, hipertensiune arterială pulmonară și evenimente embolice).

- Valvotomia mitrală cu balon (BMV) cunoscută și sub denumirea de valvuloplastie percutanată cu balon (PBV) la pacienții tineri fără calcificare sau îngroșare valvulară extinsă, fără trombus atrial și fără insuficiență mitrală sau ușoară. De asemenea, o procedură de alegere la femeile gravide.
- Comisurotomia mitrală chirurgicală închisă (valvotomie mitrală închisă) este rar efectuată deoarece **BMV** este superior acesteia.
- Comisurotomie mitrală deschisă (valvotomie mitrală deschisă).
- Înlocuirea valvei mitrale se efectuează dacă este prezentă insuficiență mitrală semnificativă, dacă foliolele sunt imobile, puternic calcificate sau dacă există cicatrici subvalvulare severe.
 - Valve protetice mecanice: Necesită anticoagulare pe viață.
 - Tipuri
 - Supapă cu bilă în cușcă (proteză Starr-Edwards)
 - Supapă cu disc basculant (supapă Bjork-Shiley)
 - Supapa cu disc basculant este preferată în comparație cu supapa cu bilă în cușcă deoarece:
 - Ocupă mai puțin spațiu și, prin urmare, poate fi utilizat la pacienții cu ventricul stâng mic.
 - Incidența hemolizei este mai mică.
 - Incidența ruperii barei este mai mică.
- Valve bioprotetice: Incidență scăzută a trombozei
 - Tipuri
 - Valva bioprotetică porcină
 - Valva protetică de xenogrefă pericardică
 - Util în sarcină când anticoagulantele orale sunt contraindicate
 - Din cauza deteriorării rapide a valvei, nu este utilizat la pacienții tineri cu vârsta sub 35 de ani.

Î. Cum veți diferenția din punct de vedere clinic între deschiderea mitrală (OS) și zgomotul cardiac în fracțiune de secundă (split S₂)?

- În special atunci când OS este auzit în zona pulmonară, acesta trebuie să fie diferențiat de un sunet de fracțiune de secundă. Întrebarea este dacă a doua componentă este P₂ sau OS. Diferențierea se bazează pe caracterul și comportamentul celei de-a doua componente, precum și pe diviziunea.

Snap de deschidere mitrală (OS)	Sunete fractionat de secunda (split S ₂)
<ul style="list-style-type: none"> • Sistemul de operare este înalt și zgomotos • OS cel mai bine auzit medial spre apex • Split se lărgeste în picioare (intervalul A₂ - • Split se îngustează pe inspirație • Sistemul de operare este mai puternic în • Intensitatea OS este neschimbată la ridicarea • S₁ puternic și alte dovezi de SM 	<ul style="list-style-type: none"> • P₂ este moale, dacă nu este accentuată • P₂ cel mai bine auzit în zona pulmonară • Split se îngustează în picioare (A₂ -P₂ intervalul • Split se extinde la inspirație • P₂ este mai puternic în timpul inspirației • Intensitatea lui P₂ este mai tare la ridicarea • S₁ poate fi sau nu puternic

Q. Cum veți face diferența între deschiderea mitrală (OS) și sunetul al treilea al inimii din ventricul stâng (S₃)?

- Închiderea mitrală (OS) și al treilea sunet cardiac (S₃) apar în diastola precoce. Uneori, devine dificil diferențiază între cele două.

Snap de deschidere mitrală (OS)	Al treilea zgomot al inimii pe partea stângă (S ₃)
<ul style="list-style-type: none"> • Sunet ascuțit, ascuțit, rapid • Cel mai bine auzit medial de anex • Poate fi auzit extensiv de-a lungul marginii sternului stâng sau la baza inimii • Cel mai bine auzit cu diafragma stetoscop stânga • Mai puțin separat de S₂ (interval A₂ -OS este 0,04-0,12 s) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bucăitură sau boom scăzut • Cel mai bine auzit la vârf • Bine localizat la vârf • Cel mai bine se aude cu clopotul stetoscopului, cu pacientul în poziția laterală stângă • Mai larg separat de S₂ (A₂ -S₃ intervalul este 0,14-0,16 s)

- Separates further from A₂ on standing (A₂-OS interval increases)
- Louder during expiration
- Intensity unchanged with leg raising and sustained hand grip
- Usually associated with a loud S₁ and other evidence of MS
- Does not move on standing (A₂-S₃ interval is unchanged)
- Decreases during inspiration
- Intensity increases with leg raising and sustained hand grip
- May or may not be associated with a loud S₁

Q. Discutați etiologia, fiziopatologia, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul insuficienței mitrale cronice. Cum evaluați clinic severitatea insuficienței mitrale?

Î. Care sunt cauzele insuficienței mitrale acute?

Etiologie

Regurgitarea mitrală cronică

Cauze comune	Cauze mai puțin frecvente
<ul style="list-style-type: none"> • Boală cardiacă reumatică (40%) • Ruptura cordelor tendinoase (20%) • Boala degenerativă a valvei mitrale, de exemplu prolapsul valvei mitrale (15%) • disfuncție a mușchiului papilar ischemic (10%) • Endocardită infecțioasă (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență mitrală congenitală • ischemie sau infarct de miocard • Mărirea VS marcată de orice cauză • Cardiomiopatii (dilatate și hipertrofice) • Calcificarea inelului mitral • Lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă • sindromul Marfan

Insuficiență mitrală acută

- Endocardita infecțioasă
- Infarct miocardic acut cu ruptura unui mușchi papilar sau a unuia dintre capetele acestuia
- Traumatism toracic
- Chirurgie cardiacă
- Febră reumatică acută cu cardită
- Disfuncție valvulară protetică

Insuficiență mitrală reumatică

- Cea mai comună cauză a insuficienței mitrale cronice în India.
- Regurgitarea mitrală pură sau predominantă este mai frecventă la bărbați.
- Afectarea reumatică a valvei mitrale determină fibroză marcată, îngroșare, calcificare și scurtare atât a foilor mitrale, cât și a cordelor tendinee. Acestea au ca rezultat închiderea necorespunzătoare a cuspidelor valvei în timpul sistolei, ducând la insuficiență mitrală.

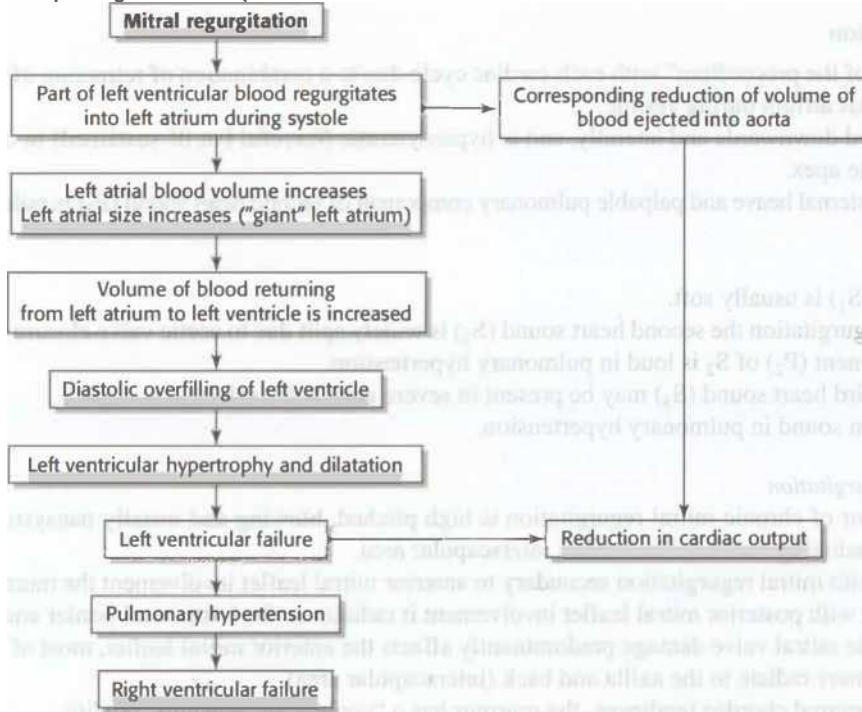
Regurgitarea mitrală organică versus funcțională

- Insuficiența mitrală funcțională (**MR**) este cauzată atât de boli cardiace ischemice (boala arterelor coronare), cât și de boli cardiace non-ischerice (de exemplu, cardiomiopatie dilatată) prin mecanisme multiple, inclusiv mișcarea afectată a peretelui ventricular stâng, dilatația ventriculară stângă și deplasarea și disfuncția mușchiului papilar. Aici supapa este normală.
- **MR** organică este cauzată de anomalii structurale ale foioșoarelor valvei și ale aparatului subvalvular, inclusiv întinderea sau ruptura cordelor tendinoase.

Fiziopatologia insuficienței mitrale acute

- Odată cu debutul brusc al insuficienței mitrale, sângele regurgitant curge în atriul stâng mic, necompliant, determinând creșterea acută a presiunii atriale stângi și a presiunii arteriale pulmonare.
- Ventriculul stâng nu poate crește eficient debitul cardiac.
- Ambii acești factori duc la edem pulmonar acut și șoc cardiogen.

Fiziopatologia insuficienței mitrale cronice severe



- În insuficiența mitrală cronică, atriul este mai compliant și, prin urmare, energia mecanică generată de ventriculul stâng provoacă supraîncărcare de volum și mărirea atrială mai degrabă decât o creștere a presiunii intra-atriale.
- Pacienții cu insuficiență mitrală cronică rămân adesea asimptomatici mulți ani. Cu timpul, totuși, ventriculul stâng se dilată pentru a se adapta încărcăturii mari de volum și menține debitul cardiac. Supraîncărcarea cronică a volumului ventricularului stâng duce la disfuncție contractilă, insuficiență cardiacă și risc crescut de moarte subită.

Caracteristici clinice

Simptome

- Pacienții cu insuficiență mitrală cronică pot rămâne asimptomatici câțiva ani.
- Palpitația este cel mai frecvent simptom.
- Simptomele debitului cardiac redus, cum ar fi oboseala, slăbiciunea, epuizarea, pierderea în greutate și cașexia sunt frecvente.
- Simptomele insuficienței ventriculare stângi, cum ar fi dificultățile respiratorii prin efort, ortopneea și dispneea paroxistică nocturnă apar târziu în cursul insuficienței mitrale.
- Caracteristicile insuficienței cardiace drepte, cum ar fi hepatomegalia sensibilă, edemul periferic, creșterea presiunii venoase jugulare, ascitele și regurgitarea tricuspidiană funcțională sunt mai puțin frecvente și apar foarte târziu în cursul insuficienței mitrale. Ele sunt observate la pacienții cu hipertensiune pulmonară.
- În regurgitarea mitrală acută simptomele se datorează edemului pulmonar acut.
- În insuficiența mitrală severă poate să apară moartea subită cu ruperea cordelor tendinee care provoacă aproximativ 25% din decesele pacienților aflați sub tratament medical.

Semne

- Puls
 - Volum mare care în insuficiența mitrală severă poate deveni colaps.
 - Ritm neregulat și volum variabil în fibrilația atrială asociate cu insuficiență mitrală de lungă durată.
- Vene jugulare
 - JVP este normală în insuficiența mitrală necomplicată.
 - Odată cu fibrilația atrială, **undele** dispar. În cazul hipertensiunii pulmonare, **undele** sunt mai proeminente.
 - Cu insuficiență ventriculară dreaptă și regurgitare tricuspidiană funcțională, presiunea venoasă jugulară este crescută și undele **V** devin foarte proeminente.

- Tensiunea arterială
 - Presiune largă a pulsului în insuficiența mitrală severă.

Inspecție și palpare

- „Mișcarea de balansare a precordului” cu fiecare ciclu cardiac datorită unei combinații de retragere a ventriculului stâng și expansiunea atriului stâng în timpul sistolei.
- Bataia apexului este deplasată în jos și lateral și este hiperdinamică (fortă, dar prost susținută).
- Fier sistolic la vârf.
- Tensiune parasternală stângă susținută și componenta pulmonară palpabilă a celui de-al doilea zgomot cardiac (P_2) în hipertensiunea pulmonară.

Auscultatie

- Primul zgomot cardiac (S_0) este de obicei moale.
- În regurgitarea mitrală severă, al doilea zgomot cardiac (S_2) este larg divizat din cauza închiderii valvei aortice (A_2) apare precoce.
- Componenta pulmonară (P_2) a S_2 este puternic în hipertensiunea pulmonară.
- Zgomotul al treilea inimii din ventricul stâng (S_3) poate fi prezent în insuficiența mitrală severă.
- Sunetul de eiecție pulmonară în hipertensiunea pulmonară.

Suflu de regurgitare mitrală

- Suflul tipic al insuficienței mitrale cronice este ascuțit, suflant și, de obicei, pansistolic, cel mai bine auzit la apex, iradiind de obicei către axilă și zona interscapulară stângă.
- La acei pacienți cu insuficiență mitrală secundară afectării foliei mitrale anterioare, suflul iradiază spre axilă și spate. La cei cu afectare a foliolei mitrale posterioare iradiază către marginea sternului stâng și baza inimii.
- Deoarece afectarea valvei mitrale reumatice afectează predominant foița mitrală anterioară, majoritatea suflurilor de insuficiență mitrală reumatică iradiază către axilă și spate (zona interscapulară).
- La pacienții cu corduri tendinoase rupte, murmurul are o calitate de „cooing” sau „pescăruș”.
- La pacienții cu foșor mitral flail, suflul are o calitate „muzicală” și este sistolic târziu.

Murmur Flow Murmur

- Un suflu mijlociu-diastolic scurt, huruit, poate fi auzit la apex în cazurile severe, din cauza unui flux crescut prin valva mitrală.

Alte murmure

- Suflu sistolic de eiecție în zona pulmonară din cauza hipertensiunii pulmonare.
- Suflu pansistolic la marginea sternală stângă inferioară datorită insuficienței tricuspidiene funcționale.

Semne care indică severitatea insuficienței mitrale

- | | |
|---|--|
| • Puls de volum mare | • Distribuție mobilă largă a sunetului al doilea al inimii (S_2) |
| • Cardiomegalie cu apex hiperdinamic | • Suflu pansistolic puternic |
| • Zgomot al treilea al inimii ventriculare stângi (S_3) | • Suflu de flux mediu diastolic la apex |

Semne în insuficiența mitrală acută

- Impulsul apical normal ca ventricul nu este încă dilatat
- Al treilea zgomot cardiac și/sau al patrulea zgomot cardiac
- Un suflu sistolic sau pansistolic precoce

Investigatii

- Electrocardiograma poate detecta următoarele anomalii:
 - Mărirea atrială stângă
 - Dilatație și hipertrofie ventriculară stângă
 - Hipertrofia biventriculară în hipertensiunea pulmonară
 - Fibrilație atrială
- Radiografia toracică poate evidenția următoarele anomalii:
 - Cardiomegalie cu mărire a atriului stâng și a ventriculului stâng
 - „Atriul stâng uriaș”
 - Calcificarea valvei mitrale
- Ecocardiograma Doppler poate detecta următoarele anomalii:

- Atriul stâng mărit
- Ventriculul stâng hiperdinamic
- Gradul de insuficiență mitrală
- Indicii privind etiologia insuficienței mitrale
- Înghițirea cu bariu ar putea prezenta o mărire a atriului stâng ca o deplasare posterioară a esofagului în vederea oblică anterioară dreaptă.

Complicații

- Insuficiența cardiacă progresivă este cea mai frecventă cauză de deces la acești pacienți.
- Moartea subită, accidentul vascular cerebral și endocardita fatală sunt mai puțin frecvente.

- | | |
|------------------------------------|---|
| • Fibrilație atrială | • Hipertensiune pulmonară (târzie) |
| • Endocardită infecțioasă | • Insuficiență ventriculară dreaptă (foarte târziu) |
| • Insuficiență ventriculară stângă | • Embolie sistemică (rar) |

management

- Management medical
 - Profilaxia endocarditei infecțioase nu este indicată la pacienții cu insuficiență mitrală. Cu toate acestea, este obligatoriu pentru pacienți după repararea valvei mitrale sau după înlocuirea valvei mitrale (**MVR**).
 - Profilaxia febrei reumatice.
 - Restricționarea activității fizice.
 - Evaluarea și modificarea factorilor de risc pentru boala coronariană pentru a preveni dezvoltarea acesteia.
 - Urmăriți pacienții asimptomatici cu ecocardiografie pentru a evalua dilatația ventriculară stângă și disfuncția sistolică.
 - Tratamentul insuficienței cardiace cu restricție de sare, digoxină, diuretice, inhibitori ECA, 13-blocante, antagoniști de aldosteron și vasodilatatoare.
 - Tratamentul fibrilației atriale cu digoxină, verapamil, anticoagulare și cardioversie.
 - În regurgitarea mitrală acută, nitrați și diuretice pentru a reduce presiunile de umplere.
- Managementul chirurgical
 - Reconstrucția aparatului valvei mitrale prin valvuloplastie mitrală sau anuloplastie mitrală. De preferat MVR atunci când este fezabil.
 - MVR cu o proteză.
- Indicații pentru intervenție chirurgicală
 - Insuficiență mitrală acută
 - Insuficiență mitrală severă cronică și simptome de clasă funcțională II, III sau IV NYHA în absența disfuncției ventriculare stângi severe (definită ca fracție de ejeție <30% și/sau dimensiunea telesistolice a ventriculului stâng > 55 mm).
 - Pacienți asimptomatici sau simptomatici cu disfuncție ușoară (FE >=60% și ventricul stâng diametru sistolic final 45-50 mm) sau moderată (EF 30-50% și diametru ventricular stâng final sistolic 50-55 mm) disfuncție ventriculară stângă.
 - Insuficiență mitrală severă asimptomatică, cu dimensiunea și funcțiunea ventriculului stâng normal (fracția de ejeție > 60% și dimensiunea telesistolice a ventriculului stâng <45 mm), numai dacă probabilitatea reușitei reparării valvei mitrale este mare.

Î. În prezența stenozei mitrale combinate și a insuficienței mitrale, cum veți evalua clinic dominanța leziunilor?

Semne de regurgitare mitrală predominantă	Semne de stenoză mitrală predominantă
<ul style="list-style-type: none"> • Puls de volum mare • Mărirea ventriculului stâng • Apex hiperdinamic • Primul zgomot al inimii • Divizarea largă a celui de-al doilea zgomot cardiac • Zgomotul al treilea al inimii din ventricul stâng 	<ul style="list-style-type: none"> • Puls de volum redus • Dovezi de hipertrofie a ventriculului drept • Dovezi de hipertensiune pulmonară • Primul zgomot puternic al inimii • Divizarea îngustă a celui de-al doilea zgomot cardiac • Sistem de operare distinct cu un interval îngust A₂-S₂ • Suflu medio-diastolic lung cu accentuare presistolice

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, complicațiile și managementul prolapsului valvei mitrale (MVP) sau sindromului Barlow.

- **Mitra!** Prolapsul valvei (MVP) este o mișcare anormală a valvei sistolice a unui sau ambelor foițe mitrale către atriul stâng (2::2 mm dincolo de planul inelar). Astfel, în MVP foliolele mitrale se umflă în atriul stâng în timpul sistolei ventriculare, cu sau fără regurgitare mitrală.

Considerații etiologice

- Mai frecvent la femeile între 15 și 30 de ani; cu toate acestea, regurgitarea mitrală severă cauzată de prolaps este mai frecventă la bărbații mai în vârstă decât la femeile tinere.
- Țesut mitral redundant și cordele tendinee.
- Anomaliile structurale care cauzează prolapsul mitral includ degenerarea mixomatoasă difuză a valvei mitrale și foișorul primar cu coarde rupte. Aceste afecțiuni afectează predominant foița mitrală posterioară.
- Incidența familială cu un mod de moștenire autosomal dominant.
- Asociat frecvent cu sindromul Marfan și necroza chistică medială.
- MVP poate fi asociat cu următoarele condiții:
 - Boli cardiace congenitale, în special sept atriale! defect
 - Febră reumatică acută, boală reumatică cronică a inimii
 - Boli cardiace ischeernice, cardiomiopatii

Caracteristici clinice

Simptome

- Asimptomatică
- Durere toracică atipică (precordială, înjunghiată)
- Palpitații (datorită ectopicelor ventriculare, tahicardiei supraventriculare, tahicardiei ventriculare)
- Sincopă sau presincopă (amețeli, amețeli)
- Fenomene ortostatice (tahicardie ortostatică, hipotensiune arterială și aritmii)
- Oboseală
- Rareori, simptome de insuficiență ventriculară stângă cum ar fi dispneea de efort, ortopneea și dispneea paroxistică nocturnă la pacienții cu insuficiență mitrală severă
- Rareori, moarte subită
- Rareori, atacuri ischemice tranzitorii

Semne

- Anomalii ale peretelui toracic și ale coloanei vertebrale toracice (scolioză, diametru îngust al toracelui anteroposterior, spate drept sau pectus excavatum)
- Impulsul apical bifid
- Clicuri sistolice mijlocii sau tardive — apar ::::0,14 secunde după S 1 (clic fără ejeție)
- Suflu apical sistolic mijlociu sau sistolic tardiv (mai rar „șuiet” sau „claxonat”) poate sau nu să fie prezent
- Suflu sistolic al prolapsului valvei mitrale crește în timpul stării în picioare și în timpul manevrei Valsalva, dar scade în timpul ghemuirii și efortului izometric

- Click rezultă dintr-o încordare bruscă a aparatului valvei mitrale, pe măsură ce foilele prolapsează în atriul stâng.
- Când volumul diastolic este scăzut (ca și în picioare), complexul clic-murmur apare la scurt timp după S j. Manevrelor care măresc volumul final-diastolic (cum ar fi ghemuirea) fac ca complexul clic-murmur să se deplaseze spre S 2 •

Investigații

- Electrocardiograma arată de obicei modificări ST-T nespecifice în derivațiile II, III și aVF .
- Ecocardiografia poate confirma diagnosticul. Ecocardiografia în serie nu este de obicei necesară decât dacă este prezentă insuficiența mitrală.
- Doppler color pentru evaluarea insuficienței mitrale.

Complicații

- Aritmii
- Endocardita infecțioasă
- Insuficiență mitrală progresivă
- Atacuri ischemice cerebrale tranzitorii și episoade embolice (rare)
- Insuficiență mitrală acută severă (rar)
- Moarte subită (rar)

management

- Asigurarea pacienților asimptomatici
- Profilaxia endocarditei infecțioase nu este recomandată
- p-blocante în durerile toracice atipice
- Medicamente antiaritmice în aritmii
- Aspirina, dipiridamol sau anticoagulante în atacurile ischemice tranzitorii
- Repararea sau înlocuirea valvei mitrale în insuficiența mitrală severă (definită ca pacient simptomatic sau FE <60% cu diametrul sistolic final al ventriculului stâng > 45 mm)

Q. Clasificați stenoza aortică. Discutați despre etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul stenozei aortice valvulare.

Clasificare

- Stenoza aortică valvulară
- Stenoza aortică subvalvulară
- Stenoza aortică supralvalvulară

Valva aortică

- Suprafața normală a valvei aortice este în medie de 3--4 cm² și, în mod normal, ar trebui să existe un gradient minim pe ea (<10 mmHg).
- O zonă valvulară mai mică de 0,8 cm² sau un gradient mai mare de 50 mmHg reprezintă stenoză critică.

Etiologia stenozei aortice

Stenoza aortică valvulară

- Dobândit
 - Boală cardiacă reumatică
 - Deformarea fibrocalcificie a unei valve bicuspidă
 - Deformarea fibrocalcificie a unei valve cu trei cuspidă sau stenoza calcificată a unei valve aortice cu trei foițe (scleroză aortică)
 - Lupus eritematos sistemic (LES)
 - boala lui Fabry
 - Hiperlipoproteinemie de tip II
 - Endocardita infecțioasă
 - Expunerea la radiații
- Congenital
 - Valva unicomisurală unicuspidă
 - Supapa cu trei cuspidă cu fuziunea comisurilor
- Inelul hipoplazic

Subvalvular aortic stenosis

- Membranous diaphragm
- Tunnel deformity
- Hypertrophic cardiomyopathy

Supralvalvular aortic stenosis

- Hourglass constriction of aorta
- Hypoplasia of aorta
- Fibromembranous lesion of aorta

Caracteristici clinice

Simptome

- Istorie naturală caracterizată prin ani de progresie asimptomatică.
- Scăderea toleranței la efort este de obicei primul simptom și apare din cauza anginei în faza compensată (supraviețuirea medie 4 ani).
- Amețeli la efort și sincopă (supraviețuire medie 3 ani).

- Dificultăți de respirație la efort, ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă datorată insuficienței cardiace care apare în faza decompensată (supraviețuire medie 2 ani).
- Hematemeza și melaena din malformații AV ale colonului drept, intestinului subțire și stomacului (sindromul Heyde).

Semne

- Pulsus tardus este o creștere lentă a pulsului arterial care se resimte cel mai bine în carotide (întârzierea cursei carotide) din cauza prelungirii fazei de ejeție. Pulsul anacrotic clasic este observat în stenoza aortică severă.
- Tensiune arterială sistolică scăzută (< 100 mmHg).
- În stenoza aortică supralvulară congenitală, tensiunea arterială sistolică este de obicei mai mare cu aproximativ 30 mmHg la brațul drept decât la brațul stâng.
- Puls venos jugular normal; oricât de proeminente ar putea fi prezente unde a datorită complianței ventriculare drepte reduse, **produsă** de hipertrofia septului interventricular.
- Fier sistolic la carotide.
- Fier sistolic la nivelul zonei aortei care iradiază către carotide, marginea sternală inferioară stângă și chiar zona mitrală (zona centurii transversale).
- Impulsul apical puternic.
- Fără cardiomegalie în stadiile inițiale ale hipertrofiei concentrice. Cardiomegalia se dezvoltă mai târziu, cu dilatare și insuficiență a ventriculului stâng.

Auscultatie

- Componenta aortică a celui de-al doilea zgomot cardiac (A₂) **este** întârziată, rezultând o divizare îngustă a celui de-al doilea zgomot cardiac în stenoza aortică ușoară până la moderată și o divizare paradoxală a celui de-al doilea zgomot cardiac în stenoza aortică severă.
- Intensitatea lui A **2** componenta este scăzută și poate fi chiar inaudibilă, atunci când al doilea zgomot cardiac apare simplu (single S₂). În stenoza aortică valvulară congenitală, A **2** se aude de obicei deoarece supapa rămâne flexibilă.
- Click de ejeție este de origine valvulară la pacienții tineri la care valva nu este imobilizată prin calcificare. Nu variază în funcție de respirație.
- Zgomotul al treilea al inimii din ventricul stâng (LVS₃) în insuficiența ventriculară stângă.
- Al patrulea zgomot cardiac datorat contracției atriale viguroase.
- Suflu de stenoză aortică este un suflu sistolic de ejeție (ESM) cel mai bine auzit în zona aortică, condus la carotide. Cel mai bine se aude cu pacientul stând în picioare, aplecat în față și respirația ținută în expirare.
 - ESM moale, scurt, cu vârf precoce sugerează stenoză ușoară.
 - ESM dur, zgomotos, lung, cu vârfuri târzii sugerează stenoză severă.
 - Uneori, pe măsură ce ceva se deplasează în jos din zona aortică în zona mitrală, suflul devine inițial mai moale și apoi crește din nou în intensitate. Acest fenomen este cunoscut sub numele de „conducție de clepsidră”.
 - În stenoza aortică calcificată, suflul este puternic și aspru în zona aortică, dar are o calitate muzicală de-a lungul marginii sternului stâng și la vârf. Această diferență de calitate a aceluiași suflu la două locuri diferite este denumită „fenomenul Gallavardin”. Poate fi confundat cu suflu de insuficiență mitrală. Cu toate acestea, suflul stenozei aortice la vârf este muzical și ascuțit, în timp ce cel al insuficienței mitrale este un suflu holosistolic aspru.
- În stenoza subvalvulară congenitală, regurgitarea aortică se poate dezvolta producând un suflu diastolic.

Stenoza aortică supralvulară

- Îngustarea aortei ascendente care poate apărea ca o deformare discretă de clepsidră sau ca o hipoplazie difuză cu originea la marginea superioară a sinusurilor Valsalva chiar deasupra nivelului arterelor coronare.
- Îngustarea altor artere este adesea prezentă. Aceasta include îngustarea arterelor pulmonare periferice (stenoza arterei pulmonare periferice) și îngustarea altor artere precum arterele coronare, renale, carotide, innominate și mezenterice. Coarctarea aortei poate fi de asemenea prezentă.
- Sporadic sau familial; în formă ulterioară, se transmite ca o trăsătură autosomal dominantă cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă.
- Asimptomatică sau prezentare cu dispnee, dureri toracice datorate stenozei aortice cu anomalii coronariene, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau chiar moarte subită apărută în timpul efortului. Sugarii pot prezenta caracteristici de insuficiență cardiacă.

Examinare

- Suflu sistolic și fier, cel mai bine la primul spațiu intercostal drept.
- Fără sunet de ejeție (spre deosebire de stenoza valvei aortice).

- Suflu continuu dacă este prezentă stenoza arterei pulmonare periferice.
- Disparitatea pulsului și a tensiunii arteriale între brațe din cauza curgerii selective a sângelui în artera innominată (tensiunea arterială în brațul drept poate depăși presiunea în cel stâng cu 20 mmHg sau mai mult).
- Pulsul femural este redus dacă este prezentă și coarctarea aortei.
- Voce răgușită, hernii, piele laxă, rigiditate a articulațiilor din cauza deficitului de elastină.

Sindromul Williams

- Contine mai multe caracteristici.
 - Stenoza aortică supralvalvulară.
 - Facies de spiriduș (frunte proeminentă, ochi larg distanțați, nas întors, mandibula subdezvoltată, hipoplazie dentară, buze patuloase).
 - Retardare mintală.
 - Hipercalcemie.

Investigatii

- Radiografia toracică
 - Dimensiunea normală a inimii (datorită hipertrofiei concentrice a ventriculului stâng în stadiile inițiale)
 - Dilatația post-stenotică a aortei
 - Calcificarea valvei aortice (cel mai bine apreciată în radiografie laterală)
- ECG arată hipertrofie ventriculară stângă cu sau fără efort, bloc AV de gradul I sau bloc de ramură
- Ecocardiografie
 - Evaluarea precisă a zonei valvei aortice
 - Numărul de cuspizi ale valvei aortice
 - Model de îngroșare a cuspidelor aortice
 - Gradient transvalvular
 - Hipertrofia ventriculară stângă și fracția de ejeecție
- Testarea de efort și nivelul seric al peptidei natriuretice cerebrale (BNP) pot ajuta la determinarea oportunității înlocuirii valvei la pacienții asimptomatici cu stenoza aortică severă.
- Cateterism cardiac cu angiografie coronariană înainte de intervenția chirurgicală a valvei aortice

Tratament

- Fără muncă fizică obositoare
- Evitati baile fierbinti, baile de aburi si saunele pentru a evita hipotensiunea care poate rezulta din vasodilatatia periferica.
- Profilaxia endocarditei infecțioase la pacienții care au suferit înlocuirea valvei aortice. Nu este recomandat pacienților cu stenoza aortică sau alte boli valvulare dobândite. Riscul absolut de endocardită este suficient de scăzut (cu mult sub 1 % pe an) și, prin urmare, beneficiul profilaxiei cu antibiotice înainte de orice procedură invazivă nu depășește riscul.
- Profilaxia febrei reumatice în stenoza aortică de etiologie reumatică.
- Tratamentul anginei, fibrilației atriale și insuficienței ventriculare stângi.
- Tratamentul hipertensiunii arteriale sistemice cu inhibitori ai ECA. Nitrații trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu angină pectorală deoarece acest lucru poate duce la hipotensiune arterială ortostatică și sincopă. P-blocantele sunt evitate deoarece pacientul poate fi critic sensibil la o mică scădere a contractilității în prezența stenozei aortice strânse.
- Pentru pacienții asimptomatici cu fracțiune de ejeecție VS conservată, ecocardiografii de urmărire pentru a monitoriza gradientul și funcția sistolică VS la fiecare 3 până la 5 ani pentru stenoza aortică ușoară și la fiecare 6 până la 12 luni pentru stenoza aortică severă.
- Chirurgie
 - Se recomandă intervenția chirurgicală atunci când pacientul are stenoza aortică moderat severă, cu simptome sau semne de insuficiență ventriculară stângă. De asemenea, este recomandat în stenoza aortică severă cu fracțiune de ejeecție <50%, pacienții cu stenoza aortică moderată sau severă supuși unei alte intervenții chirurgicale cardiace și prezența rădăcinii aortice dilatate.
 - Comisurotomie deschisă sau valvuloplastie pentru stenoza necalcifică.
 - Înlocuirea valvei aortice (implantare aortică deschisă sau transcutanată — TAV I) pentru stenoza aortică calcificată.
- Valvotomia percutanată cu balon nu este, în general, utilă:
 - Risc ridicat de accident vascular cerebral, regurgitare aortică și alte complicații
 - Risc ridicat de restenoză

Î. Care este mecanismul anginei pectorale în stenoza aortică?

- Creșterea masei musculare ventriculare stângi duce la creșterea cererii de oxigen.
- Hipertensiunea sistolică a ventriculului stâng duce la creșterea necesarului de oxigen miocardic și a impedenței fluxului coronarian sistolic.
- Prelungirea sistolei duce la creșterea consumului miocardic de oxigen.
- Limitarea duratei diastolei duce la reducerea umplerii coronariene.
- Ateroscleroza coronariană.

Î. Cum veți evalua clinic severitatea stenozei aortice?

- Stenoza aortică severă se caracterizează prin una sau mai multe dintre următoarele:

- | | | |
|--|---|----------------|
| • Tensiune arterială sistolică scăzută | • Divizarea paradoxală a S ₂ | |
| • Impulsul apical puternic | • Suflu sistolic de eiecție aspru, puternic, lung, cu vârf tardiv | |
| • Soft A ₂ sau unică S ₂ | • Ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, cardiomegalie și | S ₃ |

Î. Discutați pe scurt despre scleroza aortică.

- Definit ca îngroșarea și calcificarea unei valve aortice tricuspide (trei cuspidi) fără nicio obstrucție a ieșirii ventriculului stâng.
- Destul de frecvente la persoanele în vârstă, afectând 21-26% dintre adulții cu vârsta > 65 de ani.
- Pacienți asimptomatici.
- Examenul poate evidenția un suflu sistolic moale în zona aortică, o divizare normală a unui al doilea zgomot cardiac și un puls carotidian cu volum normal.
- Riscuri
 - Progresia spre stenoza aortica (boala valvulara aortica calcificata): Factorii de risc cum ar fi hipercolesterolemia, creșterea proteinei lipo Lp(a), fumatul, hipertensiunea arteriala si diabetul cresc rata de progresie catre stenoza aortica calcificata. Acești factori sunt, de asemenea, asociați cu o frecvență mai mare a sclerozei aortice fără stenoză aortică într-o anumită populație.
 - Scleroza aortică poate fi însoțită de calcificarea inelului mitral (până la 50%).
 - Creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare, posibil din cauza ratei crescute de ateroscleroză.
 - Dezvoltarea insuficienței aortice este rară.
- Diagnosticat prin ecocardiografie care arată îngroșarea foilor, rigiditatea și ecogenitatea crescută cu excursia normală a foilor. Comenzile nu sunt topite.
- Cuantificarea calcificării valvei aortice prin tomografie cu fascicul de electroni; folosind această tehnică, calcificarea valvei poate fi monitorizată secvențial.
- Tratament
 - Nici un tratament medical cu eficacitate dovedită.
 - Terapiile experimentale includ utilizarea inhibitorilor HMG Co-A (statine) pentru a încetini progresul calcificării și a inhibitorilor ECA.

Î. Scrieți o scurtă notă despre boala valvei aortice bicuspidă.

- Cel mai frecvent defect cardiac congenital
- Raport bărbați/femei de 3:1
- Adesea asociat cu alte leziuni cardiace congenitale, cel mai frecvent fiind dilatarea aortei ascendente proximale secundare anomaliilor medii aortice. Altele includ coarctația aortei, sindromul hipoplazic al inimii stângi, defectul septului ventricular (VSD), defectul septului atrial.
- Simptomele se dezvoltă adesea la vârsta adultă, deși pacientul poate rămâne asimptomatic pe tot parcursul vieții.
- Complicațiile includ stenoza valvei aortice, regurgitarea aortică, endocardita, formarea anevrismului aortic și disecția aortică.
- Constatările auscultatorii includ un sunet de eiecție cel mai bine auzit la vârf. Pot fi asociate sufluri de stenoză aortică sau regurgitare aortică.
- În ciuda potențialelor complicații, speranța de viață nu este de obicei scurtată.
- Diagnostic prin ecocardiografie. Calcificarea este frecventă la adulții cu valvă aortică bicuspidă. **RMN** cardiac mărește procesul de diagnostic, deoarece permite vizualizarea valvei fără interferențe din cauza calcificării. De asemenea, permite o evaluare excelentă a aortei.
- Managementul medical include controlul hipertensiunii arteriale și utilizarea de P-blocante. Tratamentul chirurgical include înlocuirea valvei aortice. Mulți vor avea nevoie și de o intervenție chirurgicală la rădăcina aortică.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, complicațiile, investigațiile și tratamentul insuficienței aortice.

Î. Care sunt semnele periferice ale insuficienței aortice?

- Regurgitarea aortică poate fi acută sau cronică.

Etiologie

Insuficiență aortică acută	Insuficiență aortică cronică	
<ul style="list-style-type: none">• traume• Febră reumatică• Endocardita infecțioasă• Anevrism disectiv	Cauze comune	Cauze mai puțin frecvente
	<ul style="list-style-type: none">• Reumatice (două treimi din cazuri)• Sifilis• Valva aortică bicuspidiană• Valva aortică aterosclerotică	<ul style="list-style-type: none">• Endocardită infecțioasă• Defect septal ventricular (VSD)• Sindromul Marfan• Artrită reumatoidă• Sindromul Ehlers-Danlos• Lupus eritematos sistemic• Spondilita anchilozantă• sindromul Reiter• boala lui Takayasu• Anevrism de aortă• Hipertensiune arterială severă

Fiziopatologia

- În insuficiența aortică cronică, ventriculul stâng se mărește producând un volum total mai mare, care este ejectat în aortă. Odată cu progresia, există o scădere a funcției ventriculare stângi care determină dilatarea ventriculului stâng, ceea ce duce la creșterea volumului diastolic al ventriculului stâng fără o creștere suplimentară a volumului regurgitant. În cele din urmă, fracția de ejeecție și volumul vascular cerebral scad în timpul repausului, iar golirea ventriculară este afectată. În stadiile avansate, presiunea în atriul stâng, presiunea în pană în artera pulmonară, presiunea în artera pulmonară și presiunea în atriul drept cresc și debitul cardiac scade.
- În cazurile de insuficiență aortică acută ventriculul stâng nu are timp să se adapteze la volumul diastolic crescut. Astfel, pacientul dezvoltă insuficiență ventriculară stângă acută fără stare tipică de debit cardiac ridicat.

Caracteristici clinice

Simptome

- Rămân asimptomatici ani sau decenii, dar odată decompensate, se deteriorează rapid
- Palpitații, pulsații puternice la nivelul gâtului
- angina pectorală
- Dificultăți de respirație la efort, ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă
- Sincopă
- Simptome ale insuficienței ventriculare drepte (târzie)

Semne

Semne periferice de regurgitare aortică

Semn	Caracteristică
<ul style="list-style-type: none">• Puls de colaps (puls de ciocan de berbec)	Cel mai bine apreciat pe artera radială când brațul este ridicat. Aceasta se caracterizează printr-o cursă rapidă în sus, o cursă rapidă în jos și un volum mare
<ul style="list-style-type: none">• Pulsul lui Corrigan	Puls carotidian sacadat caracterizat prin expansiune completă urmată de colaps rapid
<ul style="list-style-type: none">• Pulsus bisferiens	Cel mai bine simțit în carotide. Acesta este un puls cu vârf dublu (două vârfuri), ambele fiind resimțite în sistolă. Se observă în insuficiența aortică severă

Caracteristica de semnare

• Presiune largă a pulsului	Rezultate de la o presiune diastolică scăzută de la scurgerea aortică și presiunea sistolică mare de la creșterea volumului sistolic (la auscultare, zgomotele Korotkoff pot dispărea la un punct scăzut, pot fi chiar 0 mmHg; faza IV poate fi considerată ca un indicator al presiunii)
• Semnul lui Hill	Presiunea sistolică a manșetei poplitee care depășește presiunea sistolică a manșetei brahiale cu mai mult de 20 mmHg (măsurată manual) <ul style="list-style-type: none"> • O diferență de 20-39 mmHg indică insuficiență aortică ușoară (AR) • O diferență de 40-59 mmHg indică RA moderată
• Semnul gâtului lui	Pulsații carotide proeminente vizibile la nivelul gâtului
• Semnul lui De-	Mișcarea anteroposterioară a capului (înclinarea capului) sincronă cu
• semnul lui Landolfi	Alternantă dilatare și constricție a pupilei sincron cu ciclul cardiac
• semnul lui Muller	Pulsațiile uvulei
• Semnul farului	Pulsații capilare pe frunte și pe față, rezultând în albire și înroșire alternantă
• semnul lui Quincke	Alternează palirea și spălarea patului unghial ușor comprimat sau a membranei mucoase a gurii
• semnul lui Rosenbach	Pulsările ficatului
• semnul lui Gerhardt	Pulsații ale splinei mărite
• Femurale împușcate	Sunete puternic sincron cu sistola auzit peste arterele femurale
• semnul lui Traube	Sunete sistolice și diastolice puternice se aud peste artera femurală
• Semnul Duroziez	Un suflu sistolic auzit peste artera femurală când este comprimat proximal și un suflu diastolic când este comprimat distal
• semn Mayne	O scădere cu peste 15 mmHg a tensiunii arteriale diastolice cu ridicarea bratului față de valoarea obținută cu bratul în poziția standard
• semnul Rosenbach	Ficat pulsatil
• Semnul Becker	Pulsații accentuate ale arterei retiniene
• semnul Gerhard	Splina pulsatilă

Inspecție și palpare

- Pulsații proeminente ale gâtului
- Fier în carotide
- Precordiu hiperdinamic
- Apex hiperdinamic care este deplasat în jos și în afară
- Pulsații suprasternale

Auscultatie

- Primul zgomot al inimii (S₁) poate fi slab.
- O₂ componentă a celui de-al doilea zgomot cardiac (S₂) este moale în regurgitarea aortică reumatică (AR), dar puternică și „tambur” ca în AR sifilitică.
- Un al doilea zgomot cardiac divizat, unic sau paradoxal
- Al treilea zgomot cardiac (S₃) la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă
- Al patrulea zgomot cardiac (S₄) în hipertrofia ventriculară stângă proeminentă
- Suflu diastolic precoce (EDM) de regurgitare aortică — Un suflu decrescendo, diastolic precoce, ascuțit, cel mai bine auzit în zona Erb sau în zona neo-aortică (spațiul intercostal al treilea stâng în apropierea sternului) în

RA reumatică și în zona aortică în RA sifilitică. Murmurul

se aude cel mai bine cu diafragma stetoscopului, cu pacientul stând în picioare și aplecat în față, respirația ținută în expirație profundă și mâinile strânse. Suflu reumatic AR are un caracter moale. Caracterul sifilitic AR mur mur este descris ca „porumbel cocoș” sau „pescăruș”. Un caracter similar se observă și în AR al endocarditei infecțioase și al traumei.

- Suflu sistolic de eiecție - Un suflu sistolic de eiecție se aude în zona aortei sau în zona lui Erb, care ar putea fi chiar condus la carotide. Acesta este un suflu de flux datorat fluxului crescut prin valva aortică și nu din cauza stenozei aortice organice. Acest murmur poate fi destul de puternic. Adesea este mai ascuțit, mai scurt și de mai puțină calitate decât suflul sistolic de eiecție al stenozei aortice.
- Suflu mijlociu diastolic (suflu de Austin Flint) — Un suflu mijlociu diastolic se aude la vârf în RA severă. Este un suflu funcțional și nu reprezintă stenoza mitrală.
- La vârf poate fi auzit un suflu suflant, pansistolic, care iradiază adesea spre axilă. Se datorează dilatației marcate a ventriculului stâng și insuficienței mitrale funcționale.

Semnul Duroziez

- Declanșată de compresia arterei femurale cu înclinarea cefală și caudal a stetoscopului
- Produce suflu sistolic și diastolic
- Porțiunea sistolică a suflului cauzată de fluxul înainte crescut în extremitatea inferioară
- Suflu diastolic cauzat de regurgitare aortică (flux înapoi)

Regurgitarea aortică acută

- Debutul este brusc, pacientul care prezintă insuficiență ventriculară stângă acută.
- Presiunea pulsului este normală cu presiunile sistolice și diastolice aproape normale.
- Impulsul apical nu este de obicei hiperdinamic.
- S₁ este moale sau absent.
- P₂ este normală sau crescută.
- S₃ este frecvent auzit.
- Suflu diastolic precoce este scurt, în timp ce suflu sistolic funcțional la nivelul valvei aortice este mai puțin puternic.
- Murmurul Austin Flint este de obicei absent.
- ECG și radiografia toracică, în general, nu prezintă dovezi de mărire a ventriculului stâng.
- Hipertensiunea venoasă pulmonară sub formă de redistribuire a vaselor lobului superior observată pe radiografia toracică.

Insuficiență aortică acută versus cronică

Caracteristică	RA acută	AR cronică
Presiunea pulsului	• Normal sau redus	• Creștet
Tensiunea arterială	• Normal sau aproape normal	• Sistolic crescut și diastolic diminuat
Apexul	• Normal ca poziție și caracter	• Deplasat în jos și în afară, hiperdinamic
S ₂	• Moale	• Normal sau diminuat
S ₃	• Normal sau puternic P ₂	• Despărțire îngustă
Murmurele	• Prezent	• Absent
	• Moale diastolică precoce	• Decrescendo sau holo diastolic
	• Suflu sistolic funcțional moale	• Suflu sistolic funcțional puternic
ECG	• Fără hipertrofie ventriculară stângă	• Hipertrofie ventriculară stângă
Radiografia toracică	• Umbra cardiacă normală	• Umbra cardiacă mărită din cauza dilatației ventriculare stângi
	• Hipertensiunea venoasă pulmonară	• Hipertensiune arterială venoasă pulmonară mai

Investigații

- VDRL și TPHA pentru a exclude etiologia sifilitică.
- Factorul RA, ANA, ESR și CRP pentru a exclude tulburările de țesut conjunctiv.
- ECG arată modelul de supraîncărcare diastolică a ventriculului stâng (hipertrofie VS cu deprimare ST și inversare T în I, aVL, V5 și V6).

- Radiografia toracică arată cardiomegalie macroscopică de tip ventricular stâng (cor bovinum) și semne de edem pulmonar. În valva aortică bicuspidă sau cauza reumatică a stenozei aortice, poate fi observată calcificarea valvei aortice. În RA sifilitică, poate apărea calcificarea aortei ascendente.
- Ecocardiografie - Pentru diagnostic, severitate, cauza posibilă și funcție ventriculară stângă.
- Ecocardiografie Doppler pentru evaluarea severității.
- Cateterismul cardiac.
- Angiografia coronariană.

Tratament

- Tratamentul cauzei subiacente
- Profilaxia endocarditei infecțioase nu este indicată
- Profilaxia febrei reumatice
- Tratamentul medical al insuficienței cardiace cu digoxină, diuretice, restricție de sare și restricție de lichide
- Terapia de reducere a postsarcinii
 - Dinitrat de izosorbid mg 6 ore
 - Hidralazină 50 mg la 6 ore
 - Captopril 25-50 mg la 8 ore sau enalapril 5-10 mg de două ori pe zi
- Pacienții asimptomatici cu dimensiuni normale ale ventriculului stâng (LV) și funcție sistolică nu necesită intervenție chirurgicală, dar trebuie monitorizați cu atenție pentru dezvoltarea simptomelor, disfuncția VS sau dilatația progresivă a VS.
- Terapia chirurgicală este necesară la pacienții simptomatici sau la cei cu fracția de ejeție a VS <50% sau diametrul VS final-sistolic > 55 mm (chiar dacă sunt asimptomatici). Implică înlocuirea valvei aortice (deschisă sau TAVI).

Q. Explicați evaluarea clinică a severității insuficienței aortice.

- Prezența unuia sau mai multor dintre următoarele sugerează că RA este severă:

• Prezența semnelor periferice	• Apex hiperdinamic, deplasat în jos și în afară
• Pulsus bisferiens	• Suflu diastolic precoce (EDM) care durează mai mult de două treimi din diastolă
• Semnul Hill mai mult de 60 mmHg	• Prezența murmurului Austin Flint

Q. Descrieți angina în regurgitarea aortică.

Î. Ce este angina pectorală nocturnă?

- Angina este un simptom comun în RA, în special de etiologie sifilitică.
- „Angina nocturnă” este o formă neobișnuită de angină care apare în insuficiența aortică. Se caracterizează prin angina paroxistică, nocturnă! dureri asociate cu coșmaruri, dispnee, palpitații, înroșirea pielii, transpirație abundentă și presiune mare a pulsului. Nu răspunde la nitroglicerina sublinguală.

Mecanismele anginei în AR

- Boala coronariană asociată
- Presiunea diastolică aortică scăzută care duce la scăderea perfuziei miocardice (deoarece fluxul coronarian apare în principal în diastolă)
- Creșterea necesarului de oxigen miocardic din cauza hipertrofiei miocardice

Î. Cum faceți diferența între regurgitarea aortică de etiologie reumatică și cea sifilitică?

AR reumatic	AR sifilitic
<ul style="list-style-type: none"> • Grupa de vârstă mai tânără (10-40) • Dureri anginoase mai puțin frecvente • Decompensarea relativ târziu • EDM cel mai bine auzit în zona lui Erb • Caracter moale, suflant al EDM • Soft A₂ componente 	<ul style="list-style-type: none"> • Grupa de vârstă mai în vârstă (peste 40 de ani) • Dureri anginoase mai frecvente (datorită implicării arterei coronare asociate) • Decompensare relativ precoce • EDM se aude cel mai bine în zona aortică • Personajul de porumbel sau pescăruș al EDM • Tare și tambur ca A₂

Î. Cum veți diferenția clinic suflul diastolic precoce al insuficienței aortice de cel al insuficienței pulmonare?

Suflu de insuficiență aortică	Suflu de insuficiență pulmonară
<ul style="list-style-type: none"> • Cel mai bine se aude în zona lui Erb sau zona aortică • Se aude mai bine în timpul expirării • Începe imediat după A_2 • Scade cu inhalarea de azotat de amil • Crește cu priza de mână și fenilefrină IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Cel mai bine se aude în zona pulmonară • Mai bine auzit în timpul inspirației • Începe imediat după P_2

Î. Ce se înțelege prin murmur Austin Flint (AFM)?

- Suflu mijlociu diastolic, joasă, zgomotos auzit la vârf în RA severă
- Seamănă cu suflul stenotic mitral
- Cel mai bine se aude la apex folosind diafragma stetoscopului cu pacientul în poziție laterală stângă

Mecanisme posibile

- Insuficiență mitrală diastolică
- Stenoza mitrală relativă datorată jetului de insuficiență aortică care împinge foița mitrală anterioară în sus, împiedicând astfel fluxul de sânge din atriu în ventricul
- Vibrațiile joase ale murmurului AR în sine sunt auzite la vârf datorită proprietăților de filtrare acustică ale pieptului.
- Turbulența generată de amestecarea fluxului mitral antegrad cu fluxul aortic retrograd în cavitatea ventriculară stângă.

Î. Cum veți diferenția clinic suflul Austin Flint de suflul stenozei mitrale (SM)?

Caracteristică	AFM	DOMNIȘOARĂ
• Fier diastolic	—	+
• Primul zgomot puternic al inimii (S_1)	—	+
• Δ 1 treilea zgomot cardiac (S_3)	+	—
• Snap de deschidere (OS)	—	+
• Dovezi de hipertensiune pulmonară	—	+
• Dovezi de mărire a VD și/sau hipertrofie	—	•
• Dovezi de mărire a VS și/sau hipertrofie	+	—
• Accentuarea presistolă	+	+
• Murmur la baza aortă (de suflu)	+	—
• Fibrilație atrială	—	+

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice și managementul stenozei tricuspidiene (ST).

- Etiologie
 - Reumatice (de obicei asociate cu boala valvulară mitrală și aortică)
 - Sindromul carcinoid
 - Congenital
- Caracteristici clinice
 - Manifestările clinice ale stenozei mitrale asociate pot domina
 - Dispnee mică sau deloc
 - Oboseala este comună
 - Edem refractar, ascită și hepatomegalie marcată cu pulsație presistolă
 - JVP este ridicat cu valuri *a proeminente* (valuri *a gigant*) și coborâre *lentă*
 - La marginea sternului din stânga jos, se aude un snap de deschidere tricuspidian (OS), primul zgomot puternic al inimii și un suflu mijlociu diastolic cu accentuare presistolă
 - Suflu tricuspidian crește în timpul inspirației (**semnul lui De-Carvalho**)

- Tratament
 - Restricție de sare și lichide
 - Diuretice
 - Ameliorarea chirurgicală a stenozei tricuspide

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice și managementul regurgitației tricuspidiene.

Î. Care este semnul lui De-Carvalho?

- Etiologie
 - Insuficiență tricuspidiană funcțională (cea mai frecventă) — afecțiuni cardiace reumatice sau congenitale cu hipertensiune pulmonară severă, infarct al peretelui inferior, cardiomiopatie și cor pulmonar.
 - Insuficiență tricuspidiană organică — reumatică, anomalie Ebstein, prolaps de valvă tricuspidiană, sindrom carcinoid, endocardită infecțioasă, fibroză endomiocardică, radioterapie și traumatisme (de exemplu, biopsii endomiocardice, plasarea sondei stimulatorie cardiace).
- Caracteristici clinice
 - Simptomele insuficienței ventriculare drepte se intensifică.
 - Edem, ascită și revărsat pleural.
 - Hepatomegalie cu pulsații sistolice.
 - JVP este ridicat cu valuri *v proeminente* și coborâre *y rapidă*.
 - Un suflu pansistolic suflant la marginea sternală stângă inferioară, care se intensifică în timpul inspirației și se reduce în timpul expirației (semnul De-Carvalho).
- Tratament
 - Tratamentul bolilor cardiace subiacente reduce regurgitarea tricuspidiană funcțională.
 - Tratamentul chirurgical al regurgitației tricuspidiene constă în înlocuirea valvei tricuspidiene sau repararea inelului.
 - La cei supuși unei intervenții chirurgicale de valvă stângă, repararea valvei tricuspide este universal recomandată în prezența TR coexistentă severă.

Q. Discutați despre manifestările clinice, investigațiile și managementul stenozei pulmonare (SP).

- Majoritatea sunt congenitale și pot fi asociate cu sindromul rubeolic matern (cataractă, surditate, microcefalie, stenoză de arteră pulmonară sau stenoză valvulară pulmonară).
- Poate fi o leziune izolată sau asociată cu tetralogia Fallot
- Etiologie reumatică foarte rar
- Poate fi supravalvular, valvular sau infundibular
- Simptome
 - Dispnee, oboseală
 - Cianoză centrală, dacă se dezvoltă șuntul de la dreapta la stânga (creșterea presiunii ventriculare drepte în stenoza pulmonară congenitală poate forța deschiderea foramenului oval)
 - Angina sau sincopa indică stenoză severă
- Descoperiri fizice
 - *Un val* proeminent pe JVP
 - Creșterea forței ventriculare drepte sub formă de umflare parasternală stângă și pulsație epigastrică
 - Fier sistolic, cel mai bine resimțit cu pacientul stând în picioare, aplecat în față și în timpul inspirației
 - Divizarea largă a celui de-al doilea zgomot cardiac
 - Click de ejeție în stenoza pulmonară valvulară. Este singurul sunet din partea dreaptă care se aude cel mai bine în timpul expirației și nu este accentuat cu inspirația.
 - Suflu sistolic de ejeție, cel mai bine auzit în stânga sternului superior, iradiază către umărul stâng și crește odată cu inspirația.
- Investigații
 - ECG arată hipertrofie ventriculară dreaptă, iar în cazuri severe, mărire a atriului drept.
 - Radiografia toracică arată dilatarea post-stenotică a arterei pulmonare, extinzându-se caracteristic în ramura arterei pulmonare stângi.
 - Studiu ecocardiografic Doppler
 - Cateterismul cardiac

- **Tratament**

- Stenoza ușoară până la moderată nu necesită tratament, cu excepția evaluărilor periodice.
- Stenoza severă este tratată prin valvotomie pulmonară percutanată cu balon, valvuloplastie chirurgicală sau înlocuire de valvă.

Q. Discutați manevrele utile în diferențierea suflurilor datorate diferitelor boli cardiace.

Valsalva	În timpul fazei de deformare activă împotriva glotei închise, majoritatea suflurilor se reduc în intensitate, cu excepția (a) suflului cardiomiopatiei hipertrofice (HCM) care devine mai puternic și (b) suflului prolapsului valvei mitrale (MVP) care devine mai lung și mai puternic
Respirație	Sunetele și murmurale din partea dreaptă devin mai puternice odată cu inspirația, cu excepția clicului de ejeție pulmonară
Mâner	Prin creșterea postîncărcării, mânerul crește suflu de insuficiență mitrală (MR), regurgitare aortică (AR); nu afectează suflul stenozei aortice (SA) și scade suflul HCM și MVP
ghemuit	Determină o creștere rapidă a întoarcerii venoase și rezistența periferică, prin urmare, crește volumul ventricularului stâng. Murmurale MR și AR devin mai puternice, în timp ce cele ale HCM devin mai domoale
Bătăi postextrasistolice	Atât suflurile HCM, cât și AS devin mai puternice din cauza contractilității postextrasistolice crescute, în timp ce suflul MR nu este afectat

Q. Discutați despre etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile, tratamentul și profilaxia endocarditei infecțioase.

Q. Explicați pe scurt despre endocardita postoperatorie.

- Endocardita infecțioasă se datorează infecției microbiene a valvei cardiace sau a căptușelii camerei cardiace (endoteliu).
- Organismul cauzal poate fi bacteria, ciuperca sau rickettsia.
- Streptococii și stafilococii reprezintă marea majoritate a cazurilor.

Tipuri de endocardită infecțioasă

- Endocardita subacută și endocardita acută
- Endocardită valvulară nativă și valvă protetică sau endocardită postoperatorie
- Endocardita pe partea stângă și endocardita pe partea dreaptă

Notă: Majoritatea medicilor nu fac diferența între endocardita infecțioasă subacută și acută și pur și simplu le declară ca endocardită infecțioasă.

- O altă clasificare a endocarditei infecțioase este endocardita infecțioasă stângă, endocardita infecțioasă protetică pe partea stângă, endocardita infecțioasă dreaptă și endocardita infecțioasă asociată dispozitivului (stimulator cardiac permanent, defibrilator cardioverter implantabil).

Endocardita subacută

- Căuzat de organisme cu virulență relativ scăzută.
- Apare chiar pe valvele deteriorate sau în locurile în care endoteliul este deteriorat de un jet de sânge cu presiune ridicată (VSD, PDA, MR, AS, AR).
- Caracterizat prin formarea de vegetații, episoade embolice, anevrisme micotice, regurgitare valvulară, infarcte splenice și renale și glomerulonefrită imună.
- Sursele obișnuite de infecție sunt infecțiile parodontale (tratamentul dentar), infecțiile tractului gastro-intestinal și infecțiile tractului urinar.

Endocardita acută

- O sursă de infecție sau portal de intrare este adesea evidentă

- Cauzat de organisme extrem de virulente și invazive

- Poate afecta valvele deteriorate, precum și inimile normale
- Are un curs fulminant, vegetațiile sunt mai flori, distrugerea valvelor este mai mare și formarea de abcese (locale și metastatice) este mai frecventă.

Endocardită postoperatorie sau endocardită valvulară protetică

- Urmează intervenții chirurgicale cardiace folosind valve protetice și alte materiale protetice.
- Poate apare devreme (în decurs de 60 de zile de la operație) din cauza infecțiilor intraoperatorii sau dobândite în spital, sau târziu (după 1 an din cauza infecției cu organisme dobândite în comunitate. Cele care apar între 60 de zile și 1 an sunt un amestec de episoade dobândite în spital cauzate de organisme mai puțin virulente și episoade dobândite în comunitate.
- Valva protetică aortică este mai predispusă decât valva protetică mitrală.
- În primele 3 luni, după intervenție chirurgicală, valvele cardiace mecanice prezintă un risc mai mare de infecție decât cele bioprotetice, dar ratele de infecție pentru cele două tipuri de valve se adună mai târziu și sunt comparabile la 5 ani.
- În endocardita valvulară protetică precoce predomină *S. aureus* urmat de stafilococi coagulazo negativi și ciuperci. După 2 luni, organismele suplimentare includ streptococi viridans și enterococi. În cazul endocarditei târzii, agenții infracționali sunt aceiași cu cei care provoacă endocardita valvulară nativă.

Endocardita pe partea dreaptă

- Apare la consumatorii de droguri intravenoase
- Cauzată în principal de organisme găsite pe piele (de exemplu, *Staphylococcus aureus*, *Candida*)
- Afectează valvele din partea dreaptă, în special valva tricuspidă
- Se poate prezenta cu endocardită acută

Factori predispozanți

- O varietate de factori predispun la endocardita infecțioasă. Cu toate acestea, profilaxia cu antibiotice este recomandată numai pentru un pacient cu un risc ridicat de rezultat advers sever, în cazul în care pacientul dezvoltă endocardită.

Afecțiuni cardiace asociate cu cel mai mare risc de rezultat advers din endocardită (necesită profilaxie cu antibiotice înainte de procedurile cu risc ridicat)

- Valvă cardiacă protetică sau material protetic utilizat pentru repararea valvei cardiace
- Endocardită infecțioasă anterioară
- Boli cardiace congenitale (CHD):
 - CHD cianotică nereparată, inclusiv șunturi și conducte paliative
 - Defect cardiac congenital complet reparat cu material sau dispozitiv protetic, indiferent dacă este plasat prin intervenție chirurgicală sau prin intervenție de cateter, în primele 6 luni după procedură
 - CHD reparată cu defecte reziduale la locul sau adiacent locului unui plasture protetic sau al dispozitivului protetic (care inhibă endotelizarea)
- Beneficiarii de transplant cardiac care dezvoltă valvulopatie cardiacă

Proceduri asociate cu risc ridicat de endocardită

Proceduri pe căile respiratorii

- Amigdalectomie și/sau adenoidectomie
- Operații chirurgicale (incizie sau biopsie) care implică mucoasa respiratorie
- O procedură invazivă a tractului respirator pentru a trata o infecție stabilă (de exemplu, drenarea unui abces sau empiem)

Proceduri în cavitatea bucală

- Toate procedurile dentare care implică manipularea țesutului gingival sau a regiunii periapicale a dinților sau perforarea mucoasei bucale (de exemplu, extracții dentare, îndepărtarea suturii, plasarea benzii ortodontice, tratamentul canalului radicular, proceduri dentare cu anestezie intraligamentară și reimplantarea dintelui avulsat)

Procedures on gastrointestinal tract

- None, unless procedure is done during an established infection

Procedures on genitourinary tract

- None, unless procedure is done during an established infection (e.g. cystoscopy during known enterococcal UTI)

Procedures on skin and musculoskeletal system

- None, unless procedure involves infected tissue

Notă: Profilaxia nu mai este necesară pentru injecțiile de rutină anestezice prin țesut neinfectat, radiografii dentare, plasarea de aparate protetice sau ortodontice detașabile, ajustarea aparatelor ortodontice, plasarea bracket-urilor ortodontice, eliminarea dinților de foioase de la dentar sau nasterea mucoasei bucale, mucoasa sau buzele mucoase. terectomie sau tatuare. De asemenea, nu este recomandat pentru bronhoscopie, laringoscopie, intubație endotraheală, cistoscopie, colonoscopie sau sutură cutanată.

Organisme comune

Endocardita subacută	Endocardita acută	Endocardita postoperatorie
<ul style="list-style-type: none"> Streptococi Viridans: <ul style="list-style-type: none"> <i>S. sanguis</i> <i>S. mitis</i> <i>Streptococcus milleri</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> grup HACEK††† §§§ 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Candida</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Staphylococcus albus</i> <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> Toate organismele care provoacă endocardita subacută

**Haemophilus*, *Aggregatibacter* (fost *Actinobacillus*), *Cardiobacterium*, *Eikenella* și *Kingella*

- Cel mai frecvent organism care cauzează endocardită subacută este *Streptococcus sanguis*. Este un streptococ cu a-hemolitic aparținând grupului *Streptococcus viridans*. Este un locuitor normal al orofaringelui și al tractului gastrointestinal. *Streptococcus sanguis* este foarte sensibil la penicilină.

Patologie și patogeneză

Leziuni endocardice și formarea vegetației

- Primul pas este leziunea endocardică, care poate apărea prin mai multe mecanisme. Cel mai frecvent mecanism este leziunea prin fluxul sanguin turbulent de la o anomalie intracardiacă dobândită sau congenitală. Alternativ, un cateter intravascular sau alt dispozitiv poate abraza direct endocardul. La consumatorii de droguri injectabile, injectarea directă a resturilor contaminante poate deteriora suprafața supapei tricuspide.
- Leziunile endoteliale declanșează formarea de trombus steril, care are loc prin depunerea de fibrină și trombocite.
- Odată ce este prezent un tromb steril, bacteriemia tranzitorie poate însămânța trombul.
- Odată ce bacteriile s-au atașat la endocard, depunerea suplimentară de fibrină și proliferarea bacteriană duce la formarea vegetației mature.

Vegetații

- Vegetațiile sunt complexe de bacterii fibrină-trombocite.
- Vegetațiile au trei straturi, un strat interior de RBC, WBC și trombocite, un strat mijlociu de bacterii și un strat exterior de fibrină.
- Vegetațiile sunt situate diferit pe diferite supape.

- Supapa mitrală — suprafața atrială și linia de apozitie a cuspidelor valvei
- VSD - pe endocardul ventricular drept și în jurul defectului
- Valva aortică — pe suprafața ventriculară
- PDA — pe artera pulmonară și canalul
- Chordae tendineae și mușchii papilari pot avea vegetații și pot duce la ruptură

Embolizare

- Vegetațiile se desprind și se embolizează
- Embolii pot fi septici sau sterili
- Apar la rinichi, splină, creier și sistemul vascular periferic, ducând la infarct
- Emboliile septice provoacă arterită cu slăbiciune a peretelui arterial care are ca rezultat anevrisme micotice
- Abces cerebral

§§§ Embolizarea și infarctul pulmonar apar în VSD și PDA și în endocardita dreaptă

Depunerea complexelor imune

- Glomerulonefrita focală și hematurie microscopică
- Glomerulonefrită difuză și insuficiență renală
- Vasculita vaselor cerebrale care duce la accidente cerebrovasculare
- Perisplenita

Caracteristicile clinice ale endocarditei subacute*Caracteristicile infecției*

- Simptome vagi, cum ar fi starea de rău, oboseală, lașiune, pierderea poftei de mâncare și pierderea în greutate
- Febră de grad scăzut sau înalt, intermitentă sau continuă, cu frisoane și frisoane
- Blugări în degete
- Splenomegalie
- Pigmentarea maronie a feței și a membrelor numită pigmentare cafe au lait

Caracteristicile modificărilor hemodinamice

- Apariția de noi sufluri, în special un suflu diastolic
- Schimbarea caracterului unui murmur existent
- Dezvoltarea **MR** și **TR** din cauza rupturii mușchilor papilari sau a cordelor tendinee
- Agravarea insuficienței cardiace
- Insuficiență ventriculară stângă acută și edem pulmonar datorat rupturii cuspidelor valvei

Caracteristicile emboliei

- Embolie cutanată — leziuni Janeway pe palme și tălpi
- Unghiile — hemoragii în așchii
- Splina - splenomegalie dureroasă
- Arterele periferice - claudicație, absența pulsurilor periferice și gangrena
- Sistemul nervos central - convulsii, hemiplegie, afazie, pierderea vederii și tulburări cerebeloase
- Rinichi - dureri de lombare, hematurie și insuficiență renală
- Plămâni - infarct pulmonar, pleurezie și revărsat pleural (endocardită pe partea dreaptă)

Caracteristicile tulburărilor imunologice

- Nodulii lui Osler — noduli dureroși, umflați, în pulpa degetelor
- Pete Roth — hemoragii circulare retiniene cu pete centrale albe
- Glomerulonefrită și hematurie

Caracteristicile clinice ale endocarditei acute

- Debut sever, brusc al bolii febrile
- Suflu cardiac proeminent și schimbător
- Episoadele embolice mai frecvente
- Dezvoltarea rapidă a insuficienței renale și cardiace

Caracteristicile clinice ale endocarditei postoperatorii

- Se prezintă ca o febră inexplicabilă la un pacient care a suferit o intervenție chirurgicală de valvă cardiacă.
- Cursul depinde de virulența organismului - suflu cardiac proeminent și în schimbare, episoade embolice frecvente și dezvoltarea rapidă a insuficienței renale și cardiace.

Caracteristicile clinice ale endocarditei pe partea dreaptă

- Infarct pulmonar, pleurezie și revărsat pleural din cauza emboliei vegetației
- În general, are un prognostic favorabil

Investigatii

- Anemia normocitară normocromă
- leucocitoză
- Hematurie microscopică și albuminurie
- ESR și CRP crescut

- Hemocultură—se prelevează trei mostre de 10 mL sânge fiecare la intervale de 1 oră. Se fac atât culturi aerobe, cât și anaerobe, rareori și culturi fungice.

Hemoculturi negative în endocardită

- Definită ca endocardită fără etiologie în urma inoculării a cel puțin trei probe de sânge independente într-un sistem standard de hemocultură cu culturi negative după 7 zile de incubare și subcultivare.
 - Tratament anterior cu antibiotice (cea mai frecventă cauză)
 - Cantitate inadecvată de sânge prelevată pentru cultură
 - Endocardită pe partea dreaptă
 - Infecție anaerobă
 - Infecția cu organisme pretențioase (de exemplu *Haemophilus parainfluenzae*, *Brucella*)
 - Infecții fungice (*Candida*, *Histoplasma*)
 - Endocardită neinfecțioasă
-

- Teste serologice pentru *Bartonella*, *C. burnetii* și *Brucella* la pacienții cu hemoculturi negative, care au factori de risc pentru aceste infecții.

Alte Investigatii

- Hiperglobulinemie, factor reumatoid pozitiv, reducerea nivelului de complement și prezența complexelor imune circulante.
- Ecocardiografia poate detecta vegetațiile și identifica leziunea valvulară, dilatația camerei și noi dehiscențe protetice. Ecocardiografia transtoracică are o sensibilitate de aproximativ 75% pentru diagnosticul vegetațiilor. Ecocardiografia transesofagiană este obligatorie, în cazurile de examen transtoracic îndoielnic, în endocardita protetică și stimuloare cardiace sau când se suspectează un abces.

Criteriile Duke modificate pentru endocardita infecțioasă

- Are o sensibilitate medie de 80% pentru diagnosticarea endocarditei infecțioase

Criterii majore

- Hemoculturi pozitive
 - Microorganisme tipice în concordanță cu endocardita infecțioasă din două culturi de sânge: *Streptococi Viridans*, *Streptococcus bovis*, grupul HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) sau *Staphylococcus aureus* sau *enterococi* dobândiți în comunitate în absența unui focus primar
SAU
 - Alte microorganisme compatibile cu EI din hemoculturi persistent pozitive definite ca:
 - Două culturi pozitive de probe de sânge prelevate la >12 ore distanță sau
 - Toate cele trei sau majoritatea celor patru culturi separate de sânge (cu prima și ultima probă prelevate la 1 oră una de cealaltă)
SAU
 - Hemocultură pozitivă unică pentru *Coxiella burnetii* sau serologie pozitivă pentru febra Q, specia *Bartonella* și *Chlamydia psittaci*
- Dovezi de implicare endocardică
 - Ecocardiogramă pozitivă pentru EI:
 - Masă intracardiacă oscilantă fără explicație alternativă, sau Abces, sau
 - Dehiscență parțială nouă a valvei protetice sau Regurgitare valvulară nouă (agravarea sau modificarea suflului preexistent nu este suficientă)

Criterii minore

- Predispoziție la endocardită infecțioasă: afecțiune cardiacă predispozantă, consumul de droguri injectabile, endocardită infecțioasă anterioară sau valvă sau material protetic
- Febră, temperatură >38°C

- Fenomene vasculare: embolii arteriale majore, infarcte septice pulmonare, anevrism micotic, hemoragii intracraniene, peteșii subconjunctivale, leziuni Janeway
- Fenomene imunologice: Glomerulonefrită, ganglioni Osler, pete Roth, factor reumatoid pozitiv
- Dovezi microbiologice: hemocultură pozitivă, dar nu îndeplinește un criteriu major sau dovezi serologice de infecție activă cu organisme compatibile cu endocardita infecțioasă

Criterii patologice

- Microbiologie sau histologie pozitivă a materialului de țesut patologic obținut la intervenție chirurgicală sau autopsie (vegetații țesut valvular, fragmente embolice sau țesut/puroi din abcese intracardiace)
-
- Diagnosticul de EI este cert în prezența:
 - Criterii patologice, sau
 - Două criterii majore, sau
 - Un criteriu major și două minore, sau
 - Cinci criterii minore.
 - Diagnosticul de EI este posibil în prezența unui criteriu major și a unui criteriu minor sau a trei criterii minore.

Tratament medical

Organism	Tratament
• Endocardită infecțioasă în așteptarea raportării culturii sau negativă a culturii	Benzilpenicilina plus gentamicina în doza indicată mai jos timp de 4-6 săptămâni. SAU Ceftriaxonă 2 g o dată pe zi timp de 4-6 săptămâni SAU Amoxilină/clavulanat 12 ^zi în patru prize divizate plus gentamicină 1,5 mg/kg de două ori pe zi timp de 4-6 săptămâni Vancomicina la pacienții alergici la penicilină
• Suspiciune de endocardită stafilococică	Vancomicina 30 mg/kg/zi în două prize (sa nu depasească 2 g/zi) timp de 6 săptămâni și gentamicina 1 mg/kg de trei ori pe zi timp de 1-2 săptămâni. Adăugați rifampicină 20 mg/kg/zi în două prize divizate în endocardita valvulară protetică
• Streptococi foarte sensibili la penicilină	Benzilpenicilină 2-3 milioane de unități IV 4 ore timp de 4 săptămâni SAU Ceftriaxonă 2 g IV o dată pe zi timp de 4 săptămâni SAU Benzilpenicilină sau ceftriaxonă timp de 2 săptămâni plus gentamicină 3 mg/kg o dată pe zi timp de 2 săptămâni Vancomicină 30 mg/kg/zi în două prize divizate (a nu depăși 2 g/zi) timp de 4 săptămâni la pacienții sensibili la penicilină
• Streptococi mai puțin sensibili la penicilină	Benzilpenicilină (24 milioane de unități/zi în șase prize divizate) sau ceftriaxonă timp de 4-6 săptămâni și gentamicină 3 mg/kg/zi (sub formă de perfuzie unică) timp de cel puțin 2 săptămâni
• Streptococi anaerobi	Benzilpenicilină, metronidazol
• Endocardita stafilococică (sensibil la meticilină)	Cloxacilină 2 g la 4 ore sau Cefazolin 2 g la 8 ore timp de 6 săptămâni PLUS gentamicina 1,5 mg/kg de două ori pe zi timp de 2-5 zile
• Endocardita enterococică	Ampicilină 2 g 4 ore sau vancomicină plus gentamicină 1,5 mg/kg de două ori pe zi timp de 6 săptămâni
• Candida	Amfotericină

- În endocarditele drepte datorate *S. aureus* cu abcese pulmonare se poate folosi daptomicina.
- În caz de infecție a valvei protetice, tratamentul trebuie continuat cel puțin 6 săptămâni.

Tratament chirurgical—Indicații

- Insuficiență cardiacă progresivă din afectarea valvei.
- Endocardita de valvă protetică.
- Vegetație mare (> 10 mm) pe o valvă stângă cu un episod de embolizare, sau vegetație foarte mare (> 15 mm) și mobilă (risc ridicat de embolie).
- Infecția activă care persistă în ciuda tratamentului adecvat (când febra și bacteriemia sunt evidente mai mult de 7-10 zile, în ciuda tratamentului adecvat cu antibiotice).
- Formarea abceselor, afectarea perivalvulară și endocardita fungică sunt de asemenea considerate indicații pentru intervenția chirurgicală precoce.

Profilaxia endocarditei infecțioase pentru proceduri orale

Doza (singura 30-60 minute

Grup de pacienți	Antibiotic	Înainte de
• Capabil să ia medicamente pe cale orală	Amoxicilină	2 g
• Incapacitatea de a lua medicamente orale	Ampicilină sau	2 g IM/IV
	Cefazolin, sau	1 g IM/IV
	Ceftriaxonă	1 g IM/IV
• Alergic la peniciline sau ampicilină și capabil să ia medicamente pe cale orală	Cefalexină sau	2 g
	Clindamicina, sau	600 mg
	Azitromicină/Claritromicină	500 mg
• Alergic la peniciline sau ampicilină și incapabil să ia medicamente pe cale	Cefazolin, sau	1 g
	Ceftriaxonă sau	1 g
	Clindamicina	600 mg

Notă: Cefalosporinele nu trebuie administrate unui pacient care are antecedente de anafilaxie, angioedem sau urticarie cu peniciline sau ampicilină.

Profilaxia endocarditei infecțioase pentru procedurile tractului respirator

- Conform căsuței de informații pentru procedurile orale.
 - Pentru pacienții care sunt supuși unei proceduri invazive ale tractului respirator pentru a trata o infecție stabilită (de exemplu, drenarea unui abces sau empiem), regimul cu antibiotice trebuie să conțină un agent activ împotriva streptococilor viridans. Dacă se știe că o astfel de infecție este cauzată de *Staphylococcus aureus*, regimul trebuie să conțină un agent activ împotriva acesteia, cum ar fi o penicilină sau cefalosporină antistafilococică sau vancomicina (la pacienții alergici la 13-lactamine). Vancomicina trebuie, de asemenea, administrată dacă infecția este cunoscută sau suspectată a fi cauzată de o tulpină rezistentă la metilicilină.
- S. aureus*.

Profilaxia endocarditei infecțioase pentru procedurile tractului genito-urinar și gastrointestinal

- Nu este recomandat pacienților care suferă proceduri genito-urinar sau tractului gastro-intestinal, inclusiv esofagogastroduodenoscopie de diagnosticare sau colonoscopie.
- Pacienții care au o infecție a tractului gastrointestinal sau genito-urinar stabilit sau pentru cei care primesc terapie cu antibiotice pentru a preveni infecția plăgii sau sepsisul asociat cu o procedură a tractului gastrointestinal sau GU, poate fi rezonabil ca regimul antibiotic să includă un agent activ împotriva enterococilor, cum ar fi penicilina, ampicilină, piperacilină sau vancomicina.

Profilaxia endocarditei infecțioase pentru intervenții chirurgicale ale pielii și țesuturilor moi

- Nu este indicată nicio profilaxie pentru operațiile de rutină.
- Dacă o procedură chirurgicală implică piele sau țesut musculo-scheletic infectat, regimul terapeutic trebuie să conțină un agent activ împotriva stafilococilor și a streptococilor 13-hemolitici, cum ar fi o penicilină antistafilococică sau o cefalosporină. În caz de alergie sau suspiciune de infecție cu o tulpină de stafilococ rezistentă la metilicilină, trebuie administrată vancomicina sau clindamicină.

Î. Scrieți o scurtă notă despre nodurile lui Osler.

- Rezultat din vasculită
- Noduli mici înălțați, dureroși, sensibili, de 0,5-1,5 cm diametru
- Văzute pe pulpa degetelor de la mâini și de la picioare, eminente tenare și hipotenare
- Durează 1-5 zile
- Văzut în endocardita infecțioasă, LES, infecții gonococice și tifoide

Î. Dă o scurtă descriere a leziunilor Janeway.

- Microabcese subepiteliale
- Bacteriile pot fi identificate în apropiere, dar nu în leziune
- Văzut în endocardita infecțioasă
- Leziuni mici, roșii, înălțate, nedureroase peste palme și tălpi

Î. Enumerați caracteristicile importante ale petelor lui Roth.

- Văzut în endocardita infecțioasă
- Din cauza tulburărilor imunologice
- Zone hemoragice eliptice sau circulare cu pete albe centrale
- Văzut pe retină prin fundoscopie

Î. Explicați pe scurt endocardita neinfecțioasă.

- Se referă la formarea trombilor sterili de trombocite și fibrină pe valvele cardiace și endocardul adiacent ca răspuns la traumatisme, complexe imune circulante, vasculită sau o stare de hipercoagulabilitate.
- Simptomele sunt cele ale emboliei arteriale sistemice.
- Diagnostic prin ecocardiografie și hemoculturi negative.
- Tratamentul constă în anticoagulate și tratamentul cauzei subiacente.
- Prognosticul este în general prost, mai mult din cauza gravității tulburărilor predispozante decât a leziunii cardiace.

Endocardita marantică

- Cunoscută și sub denumirea de endocardită trombotică non-bacteriană.
- Vegetații trombotice.
- Vegetațiile tind să se formeze pe valvele cardiace anormale congenital sau pe cele afectate de febra reumatică.
- Apare în malignitate și tulburări de emaciare.

Endocardita Libman-Sacks

- Se dezvoltă datorită complexelor imune circulante.
- Vegetații de 3-4 mm.
- Vegetații compuse din țesut valvular degenerat.
- Cel mai frecvent pe suprafața ventriculară a valvei mitrale; valva aortică este rar implicată.
- Poate fi nedetectabil clinic sau poate deveni un nidus pentru infecție (care duce la endocardită infecțioasă), poate produce embolii sau poate afecta funcția valvulară.
- Văzut în lupusul eritematos sistemic.

Q. Discutați etiologia și factorii de risc ai bolii cardiace ischemice (IHD).

Q. Discutați patogenia aterosclerozei.

Î. Ce este indexul glezne-brahial?

- Boala cardiacă ischemică (IHD) este o afecțiune în care există un dezechilibru între aportul de sânge miocardic și necesarul său de oxigen.

Etiologie

- Majoritatea bolilor coronariene se datorează aterosclerozei și complicațiilor acestuia.
- Cauzele mai puțin frecvente includ stenoza aortică severă, anomalii congenitale ale arterelor coronare (originea aberantă a arterelor coronare, puntea miocardică etc.) și arterita datorată afecțiunilor țesutului conjunctiv.

Patogenia aterosclerozei

- Leziunile inițiale ale aterosclerozei sunt dungii grase.
 - Particulele de lipoproteine se acumulează în intimă.
 - Particulele de lipoproteine suferă modificări oxidative în cadrul dungilor grase.
 - Celulele inflamatorii infiltrează leziunile precoce ale aterosclerozei. Aceste celule includ macrofage și limfocite derivate din monocite. Macrofagele digeră lipoproteinele oxidate de joasă densitate care au pătruns și în peretele arterial, transformându-se în celule de spumă și determinând formarea de dungii grase.
 - Macrofagele activate eliberează chemoatracți și citokine care perpetuează procesul prin recrutarea de macrofage suplimentare și celule musculare netede vasculare (care sintetizează componente ale matricei extracelulare) la locul plăcii.
- Nu toate dungile grase progresează la ateroame. Monocitele circulante pot elimina lipidele din intimă. Lipoproteinele de înaltă densitate mediază, de asemenea, eliminarea lipidelor din dungile grase și aterom. Acest transport invers al colesterolului de către HDL explică acțiunea sa anti-aterogenă. În plus, HDL menține funcția endotelială și protejează împotriva trombozei.
- Unele celule de spumă încărcate cu lipide mor din cauza apoptozei (moartea celulară programată), care are ca rezultat un miez necrotic bogat în lipide.
- Țesutul fibros se formează în jurul macrofagelor încărcate cu lipide. Celulele musculare netede sintetizează țesut fibros în jurul miezului lipidic, rezultând formarea unei plăci fibroase. Există, de asemenea, proliferarea celulelor musculare netede în plăci.
- S-a demonstrat că disfuncția endotelială este un factor major în inițierea aterosclerozei. Se asociază cu hipercolesterolemie, diabet, hipertensiune arterială, fumat de țigară etc.
- Pe măsură ce plăcile avansează, acestea acumulează și calciu (calcificarea plăcii).
- Unele plăci se bombanează în lumenul arterei coronare și îl îngustează. Acest lucru poate duce la limitarea fluxului, în special în timpul cererii miocardice crescute care duce la simptome ischemice.
- Uneori, hemoragia apare într-o placă sau capacul ei fibros devine crăpat sau parțial detașat. Acest lambo poate îngusta și mai mult lumenul coronarian. Materialul trombogen expus cu placa poate precipita tromboza, blocând astfel complet lumenul vasului acut și precipitând sindroame coronariene acute.
- Caracteristicile plăcilor cu risc ridicat sau vulnerabile includ un miez lipidic mare, capace fibroase subțiri, o densitate mare de macrofage și limfocite T, o relativă redusă de celule musculare netede și creșterea neovascularității plăcii și a hemoragiei intraplacă.

Factori de risc

Modificabil (Modificabil după stil de viață și/sau farmacoterapie)

- Fumat
 - Există o relație legată de doză între fumat și IHD.
 - Riscul relativ de deces din cauza IHD pentru fumători în comparație cu nefumătorii este cel mai mare la tineri și mai puțin la persoanele în vârstă.
- Colesterolul
 - Hipercolesterolemia (LDL crescută) predispune la IHD. Scăderea concentrației ridicate de colesterol prin dietă sau medicamente reduce riscul de evenimente cardiace.
 - Colesterol HDL scăzut (<40 mg/dL).

Notă: HDL >60 mg/dL este un factor de risc „negativ”, adică protejează o persoană de IHD. Nivelurile sanguine ale HDL variază invers cu cele ale trigliceridelor. Rolul independent al trigliceridelor în IHD este controversat.

- Hipertensiune arterială
 - Tensiune arterială >140/90 mmHg sau la medicamente antihipertensive.
 - Chiar și hipertensiunea arterială ușoară este un factor de risc pentru IHD.
- Diabet zaharat
 - Asociat cu aterom coronarian difuz și IHD.
 - Rezistența la insulină (sindrom metabolic) poate fi asociată cu anomalii ale lipoproteinelor (dislipidemie diabetică) care includ particule mici, dense de LDL, HDL scăzut și trigliceride crescute, toate acestea putând crește riscul de IHD.

- Inactivitate fizică
- Factori dietetici
 - Diete cu deficit de acizi grași polinesaturați (PUFA).
 - Vitamina C și vitamina E scăzute.
- Factori de coagulare
 - Fibrinogenul și factorul VII sunt asociate cu risc crescut de infarct miocardic.
- Obezitatea
 - Obezitatea ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) predispune la IHD.
- Factori de stres
 - Ocupațiile și evenimentele de natură stresantă sunt factori de risc pentru IHD.

Nemodificabil

- Influențe geografice
 - În unele țări, incidența IHD este în creștere, în timp ce în alte țări este în scădere.
- Istoric familial de CAD prematur:
 - La vârsta de < 55 de ani la bărbați.
 - La vârsta < 65 de ani la femei.
- Vârsta
 - Bărbați > 45 de ani.
 - Femeile > 55 de ani (post-menopauză).
- Factori genetici
 - 40% din riscul de a dezvolta IHD este controlat de factori genetici.
 - Factorii genetici operează în hiperlipidemie, concentrația plasmatică de fibrinogen și alți factori de coagulare, dintre care unii pot fi modificați prin modificarea stilului de viață.

Factori de risc emergenti (rămân controversați)

- Apolipoproteina B
- Lipoproteina(a) [Lp(a)]
- Proteina C reactivă (sensibilitate ridicată)
- Hiperhomocisteinemie
- Infecție
- Particule mici și dense de LDL
- Scăderea glicemiei a jeun

Indicele glezne-brahial (ABI)

- Raportul dintre tensiunea arterială sistolică la nivelul gleznei și tensiunea arterială sistolică la nivelul brahiei! artera
- Unul dintre cei mai răspândiți markeri ai aterosclerozei și cel mai puțin costisitor de efectuat.
- În mediul de îngrijire primară, utilizat în mod eficient pentru a evalua riscul cardiovascular și a diagnostica boala arterială periferică (PAD)
- Un ABI ≥ 0.9 este pragul pentru confirmarea PAD la nivelul extremității inferioare.
- Un ABI < 0.9 sau > 1.4 indică un risc crescut de evenimente cardiovasculare și de mortalitate, indiferent de prezența simptomelor PAD sau a altor factori de risc cardiovascular.

Q. Discutați despre manifestările clinice, investigațiile și managementul anginei pectorale.

Q. Scrieți o scurtă notă despre angina decubit, angina nocturnă, angina Prinzmetal (angina variantă) și angina microvasculară.

Angina pectorală

- Un sindrom clinic de disconfort, datorat ischemiei miocardice tranzitorii.
- Ischemia miocardică tranzitorie se datorează următoarelor:
 - Obstrucția fluxului coronarian de către aterom
 - Spasm arterial coronarian
 - Disfuncție coronariană microvasculară

- Angina pectorală este agravată de factori care cresc necesarul de oxigen miocardic sau reduc aportul.

- | | |
|---|-----------------------|
| • Exercițiu | • Hipertiroidism |
| • Anemie | • Stenoză aortică |
| • Tahicardie | • Regurgitare aortică |
| • Hipertensiune arterială | • Aritmii |
| • Stresul emoțional (mânie, frică, stres) | • Vânt rece |

Fiziopatologia

Echilibrul de energie (oxigen) al miocardului

- Ischemia miocardică rezultă dintr-un dezechilibru între aportul de energie al miocardului (oxigen și substraturi energetice precum glucoza și acizii grași liberi) și cererea miocardică de oxigen. Pe lângă furnizarea de substrat, utilizarea și activitățile enzimatice implicate în metabolism pot juca, de asemenea, un rol în patogeneza ischemiei miocardice.
- Principalii determinanți ai cererii miocardice de oxigen sunt frecvența cardiacă, tensiunea arterială și tensiunea peretelui miocardic (care este influențată de preîncărcare, postîncărcare și contractilitate). Deoarece extracția de oxigen miocardic din fluxul sanguin arterial coronarian în repaus este în mod normal ridicată, modificările extracției de oxigen nu pot corecta un dezechilibru. Orice creștere a nevoilor miocardice de oxigen este asigurată în mod normal de creșterea fluxului sanguin coronarian.

Autoreglare coronariană

- În mod normal, capacitatea arterelor coronare de a crește fluxul sanguin pentru a satisface cererea metabolică miocardică (rezerva de flux coronarian) este de aproximativ 44-6 ori valoarea de repaus și apare din cauza dilatației arterelor coronare.
- Autoreglementarea coronariană este modificată de ateroscleroză, hipertrofie ventriculară și modificări ale funcției nervilor autonomi și ale funcției endoteliale.
- Până la 95% din rezistența arterială coronariană este reprezentată de vasele intramurale mici care nu sunt vizualizate în timpul angiografiei coronariene. Aproximativ 5% din rezistență apare în arterele coronare epicardice conductoare.
- La pacienții cu angină pectorală stabilă, o reducere fixă a diametrului arterelor coronare cu cel puțin 70% duce la reducerea fluxului sanguin coronarian. Incapacitatea de a crește extracția de oxigen sau fluxul sanguin coronarian, împreună cu cererea crescută a miocardului, duce la angina pectorală.

Caracteristici clinice

Istorie

- Durerea este de obicei retrosternală și este cauzată de efort. Este ameliorată de odihnă și nitrați sublinguali. Durerea durează rareori mai mult de 20 de minute. Caracterul durerii este strângerea, strivirea, strângerea, greutatea sau durerea. Durerea iradiază de obicei către brațul stâng, sau mai rar către brațul drept, gât, spate, bărbie și epigastru. Adesea, durerea apare în timpul mersului în sus, după o masă grea într-o zi rece de iarnă. Aceasta definește angina cronică stabilă. Circumstanțele precipitante rămân similare între episoade, pragurile pot fi prezise de către pacienți și modelele de relief devin cunoscute. Acest tip de angină apare din cauza stenozei fixe a unei artere coronare.
 - Severitatea anginei este clasificată de New York Heart Association Classification în clasa I până la clasa IV.
 - Mulți pacienți cu angină au și episoade silențioase de angină, adică fără niciun simptom.
- Angina decubit este durerea în timp ce este întins, care crește volumul ventricularului stâng la final diastolic, tensiunea peretelui miocardic și, prin urmare, necesarul de oxigen.
- Angina nocturnă este o formă neobișnuită de angină care apare în insuficiența aortică. Se caracterizează prin dureri paroxistice, anginoase noc-turnale asociate cu coșmaruri, dispnee, palpitații, înroșire a pielii, transpirație abundentă și presiune mare a pulsului. Nu răspunde la nitroglicerina sublinguală. Angina pectorală nocturnă poate apărea și fără RA asociată și se datorează modificărilor tiparului respirator, tahicardiei episodice și hipoxiei datorate modificărilor respiratorii sau decubitării.
- Angina Prinzmetal sau angina variantă sau angina vasospastică este o durere care vine capricios din cauza spasmului arterial coronarian și este însoțită de supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST pe ECG. Apare noaptea, în repaus sau cu efort. Atacurile pot fi precipitate de hiperventilație. Prognosticul este în general mai bun decât cei cu leziuni obstructive fixe, semnificative, deși răspunsul la tratament poate fi slab la P-blocante. Blocantele canalelor de calciu sunt principalele medicamente utilizate în acest tip de angină. Nu trebuie utilizați numai 13-blocante.
- Angina „microvasculară” indică durere asemănătoare anginei, angiografii coronariene normale și teste de efort pozitive și apare la pacienții cu sindrom metabolic. Este mai frecventă la femei. Răspunsul la nitrați este mai puțin sigur. 13-blocantele sunt mai eficiente. Anomaliile hormonale, modificările percepției durerii cu sensibilitate exagerată, rezistența la insulină

și suprapunerile psihologice pot fi factori legați de acest tip de angină. Patogenia include disfuncția endotelială, eliberarea de substanțe vasoactive, disfuncția autonomă, disfuncția mușchiului neted vascular și pierderea de estrogen. Aproximativ 1% dintre pacienți mor și 0,6% suferă un accident vascular cerebral în decurs de 1 an de la prima internare la spital.

- Echivalentele anginei înseamnă simptome ale ischemiei miocardice, altele decât durerea. Acestea includ dispneea, leșinul, oboseala și eructațiile precipitate de efort și ameliorate cu odihnă. Uneori, este posibil să nu existe simptome (angina pectorală tăcută). Echivalentele anginei și angina silențioasă sunt mai frecvente la femei, vârstnici și diabetici.

Examenul fizic

- De obicei negativ, dar pot găsi xantoame de tendon, îngroșarea tendoanelor lui Ahile, lipoidoza arcului la un pacient tânăr, boala valvulară aortică, diabet, boli vasculare periferice, boli tiroidiene sau obezitate.
- Următoarele semne fizice sunt cele ale „ischemiei miocardice”. Prezența unuia sau mai multor dintre ele în timpul unui atac de durere poate fi sugestivă.

- | | |
|---|---|
| • Creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace | • Segment diskinetic în jurul apexului |
| • Al patrulea zgomot cardiac | • Divizarea paradoxală a celui de-al doilea zgomot cardiac |
| • Murmur de insuficiență mitrală datorat papilar disfuncție musculară | • Ameliorarea durerii prin masaj sinusului carotidian (testul Levine) |

Investigații

- Electrocardiografia - ECG este normal la majoritatea pacienților în repaus și între atacuri. Cea mai convingătoare dovezi este demonstrarea depresiei sau ridicării reversibile a segmentului ST, cu sau fără inversarea undei T în timpul unui atac de durere. Pacientul poate necesita teste de efort, de exemplu testarea pe banda de alergare sau ergometria bicicletei.
- Scanarea perfuziei miocardice la stres folosind talii radioactiv (^{201}Tl taliiu) sau tehneciu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ tehneciu-sestaarnibi). Dacă un pacient nu poate efectua exerciții fizice, provocarea farmacologică este efectuată folosind dipiridamol, adenosina sau dobutamină. Dipiridamolul și adenosina cresc fluxul sanguin în arterele coronare sănătoase, furând sânge din miocardul deservit de vasele obstrucționate. Dobutamina crește necesarul miocardic de oxigen și este utilă la pacienții care nu își pot crește în mod adecvat ritmul cardiac în timpul exercițiilor fizice.
- Ecocardiografia (inclusiv ecocardiografia de stres) și scanarea bazinului de sânge cu radionuclizi oferă informații despre funcția ventriculară.
- Arteriografia coronariană oferă informații detaliate despre extinderea și locul stenozei arterei coronare.

Indicații pentru angiografia coronariană

• Test de stres marcat pozitiv	< > Procedura prealabilă de revascularizare
• Indicație puternică pentru artera coronară principală stângă sau boala a trei vase	> Teste de stres nedeterminate, dar caracteristici clinice < ale IHD
• Cauza nonaterosclerotică a ischemiei (ex. anomalie arterială coronariană)	<> Prezența insuficienței cardiace
• Reinterne frecvente pentru dureri toracice	< » Nu se pot efectua teste non-invasive
• Rezistența la terapia medicală	<> Ocupația cere un diagnostic definitiv

- Modalitățile mai noi de diagnosticare a bolii coronariene includ ultrasunetele intravasculare, angiografia coronariană tomografică computerizată în spirală (CTCA), angiografia coronariană prin rezonanță magnetică (MRCA) și tomografia cu emisie de pozitroni (care evaluează viabilitatea miocardică folosind metabolismul glucozei).

management

- Tratamentul anginei pectorale presupune trei faze:
 - Evaluarea severității simptomelor și amploarea bolii
 - Măsuri pentru controlul simptomelor
 - Măsuri pentru îmbunătățirea speranței de viață
- Tratamentul anginei pectorale poate fi discutat sub trei rubrici:
 - Măsuri generale
 - Tratamentul medicamentos
 - Tratament chirurgical

Măsuri generale

- Explicație corectă despre boală.
- Evitați să mergeți după masă, în special pe frig, împotriva vântului.
- Evitați exercițiile obositoare neobișnuite, renunțați la fumat și reduceți greutatea.
- Hiperlipidemie tratată cu dietă și medicamente (cu scopul de a reduce LDL <100 mg/dL; obiectiv de <70 mg/dL la pacienții cu risc foarte mare).
- Controlul hipertensiunii și diabetului (inhibitorii ECA sunt utili la acești pacienți).
- Corectarea afecțiunilor precipitante, cum ar fi anemie, boli valvulare și aritmii.

Tratamentul medicamentos

- Următoarele grupuri de medicamente sunt utilizate în tratamentul anginei pectorale:
 - Nitrați
 - 13-antagoniști ai receptorilor adreno-adrenergici (13-blocante)
 - Antagoniști de calciu
 - Inhibitori plachetari
 - Diverse (ranolazină, trimetazidină, nicorandil și ivabradină)

Nitrați

- GTN acționează prin dilatație venoasă și arteriolară, care scade tensiunea arterială, reduce întoarcerea venoasă la inimă și dilată vasele coronare. Prin producerea venodilatației, volumul și presiunea telediastolice sunt reduse, ducând la creșterea perfuziei subendocardice.
- Trinitratul de gliceril proaspăt (500 |xg) ameliorează durerea sublinguală în 2-3 minute și produce dureri de cap ușoare. Pacientul este instruit să scuie sau să înghită comprimatul odată ce durerea este ameliorată.
- Cea mai bună utilizare a GTN este profilactic înainte de exercițiu cunoscut ca fiind susceptibil de a produce durere.
- Nu trebuie utilizate mai mult de două comprimate pe oră. Utilizarea GTN ar trebui încurajată deoarece activitatea fizică promovează formarea vaselor colaterale. GTN poate fi administrat sublingual, percutan sub formă de pastă sau plasture și comprimat bucal cu eliberare lentă. GTN este practic inefficient atunci când este înghițit. Se deteriorează la expunerea la aer, lumină și umiditate.
- Dinitratul de izosorbid are acțiune prelungită (10-20 mg de două până la trei ori pe zi) și se administrează pe cale orală. Durerea de cap este un efect secundar frecvent. Se dezvoltă toleranța și trebuie crescută doza. Este important să aveți o perioadă fără nitrați de 10 până la 12 ore pentru a evita toleranța. Prin urmare, dozele sunt date dimineața în g și după-amiaza. Pacienții care folosesc plasturi trebuie să-și amintească să le îndepărteze noaptea pentru a evita dezvoltarea toleranței.
- Mononitratul de izosorbid trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi.
- Nitrații cu acțiune prelungită sunt adesea utilizați dacă simptomele nu sunt controlate cu 13-blocante și/sau blocante ale canalelor de calciu. Deși nu există dovezi că nitrații îmbunătățesc prognosticul pacientului, nitrații cu acțiune prelungită reduc frecvența și severitatea atacurilor de angină la pacienții cu angină stabilă.
- Inhibitorii fosfodiesterazei (tip 5 sau PDE5), cum ar fi sildenafilul, tadalafilul și vardenafilul, nu trebuie utilizați împreună cu nitrați în aceeași perioadă de 24 de ore, din cauza riscului de hipotensiune arterială severă.
- Alte contraindicații pentru utilizarea nitraților includ cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, stenoza aortică severă, pericardita constrictivă, stenoza mitrală și glaucomul cu unghi închis.

0-blocante

- Acestea reduc cererea miocardică de oxigen prin reducerea ritmului cardiac pentru un anumit nivel de exercițiu, reducând răspunsul ritmului cardiac la anxietate și reducând contractilitatea miocardică. În plus, datorită efectului lor cronotrop negativ, 13-blocantele prelungesc diastola, crescând fluxul sanguin al arterei coronare și perfuzia miocardică.
- Propranololul se începe într-o doză inițială mică (20 mg de trei ori pe zi) și se crește treptat la 80-120 mg de trei ori pe zi.
- 13-blocantele cardioselective au mai puține efecte secundare periferice. Acestea includ metoprololul (50-200 mg/zi) și atenololul (50-200 mg/zi).
- Carvedilolul (3,125-25 mg de două ori pe zi) are efecte suplimentare unice care includ efectele sale antiaritmice, proprietățile antioxidante și antiproliferative care inhibă apoptoza.
- 13-blocantele nu trebuie retrase brusc, deoarece există riscul de apariție a aritmiilor periculoase și a infarctului miocardic. Acest lucru se întâmplă din cauza suprareglării receptorilor 13-adrenergici atunci când pacienții sunt tratați cu 13-blocante.
- Contraindicațiile absolute pentru 13-blocante sunt bradycardia severă, boala sistemului de conducere (disfuncție a nodului sinusal și/sau bloc AV de grad înalt), astmul, boala vasculară periferică, depresia și insuficiența cardiacă evidentă.
- Angina Prinzmetal se poate agrava cu 13-blocante din cauza efectului a-adrenergic neopus.

- Pacienții cu vasoconstricție coronariană indusă de cocaină pot dezvolta hipertensiune arterială severă și convulsii atunci când li se administrează 13-blocante.

Antagoniști de calciu

- Ele inhibă curentul lent spre interior cauzat de intrarea calciului extracelular prin membrana celulară a celulelor excitate, în special mușchiul neted arteriolar și celulele atriale cardiace. În arteriole, are ca rezultat vasodilatație și, prin urmare, scade tensiunea arterială. În mușchiul cardiac reduce inotropia și conductivitatea. Dilatarea arterelor periferice a redus tensiunea arterială (postîncărcare), reducând astfel tensiunea peretelui miocardic și, prin urmare, consumul de oxigen miocardic.
- Blocanții canalelor de calciu dihidropiridină (amlodipină, nifedipină, felodipină și nicardipină) produc dilatație arterială coronariană și periferică și inotropie negativă, în timp ce blocanții canalelor de calciu nondihidropiridină (verapamil, diltiazem) reduc în plus conductivitatea.
- Nifedipina este un puternic dilatator coronarian și arteriolar sistemic. Acest lucru poate provoca tahicardie reflexă. În prezent sunt recomandate doar preparate cu acțiune prelungită, de obicei împreună cu un 13-blocante. Nifedipina cu acțiune scurtă poate crește mortalitatea datorată infarctului miocardic.
- Verapamilul se administrează în doză de 40-80 mg de trei ori pe zi. Efectul secundar frecvent este constipația. Are un efect inotrop negativ și trebuie evitată la pacienții cu funcție ventriculară afectată.
- Atât verapamilul cât și diltiazem sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență cardiacă necompensată din cauza efectelor lor inotrope negative.
- Deoarece s-a demonstrat că 13-blocantele reduc mortalitatea după infarctul miocardic, este rezonabil să începeți un 13-blocante și apoi să adăugați un blocant al canalelor de calciu, dacă este necesar. Cu toate acestea, 13-blocantele nu trebuie combinate cu verapamil, deoarece ambele au efect sinergic asupra ratei și contractilității miocardice.
- Blocanții de calciu sunt indicați în următoarele situații:
 - Răspunsul la 13-blocante este inadecvat
 - Antecedente de astm bronșic sau boală obstructivă cronică a căilor respiratorii sau boală vasculară periferică în care 13-blocantele trebuie evitate
 - Sindromul sinus bolnav sau blocuri atrioventriculare semnificative.
 - angina Prinzmetal
 - Efecte adverse la 13-blocante

Agenți antiplachetari

Aspirină

- S-a demonstrat că medicamentele antianginoase discutate mai sus ameliorează doar simptomele; este posibil să nu reducă mortalitatea.
- S-a demonstrat că aspirina (și agenții de scădere a lipidelor) îmbunătățesc supraviețuirea.
- Inhibă sinteza prostaglandinelor, în special a tromboxanului A₂, **un** puternic vasoconstrictor și activator plachetar.
- Doza este de 75-150 mg/zi.

antagoniști P2Y₂

- Clopidogrelul este un inhibitor plachetar care este util la pacienții care nu pot tolera aspirina.
- Poate avea un efect sinergic atunci când este combinat cu aspirina la pacienții care urmează sindrom coronarian acut sau implantarea unui stent cu eliberare de medicament; beneficiul asocierii nu a fost demonstrat în angina cronică stabilă.
- Prasugrel și ticagrelor sunt noi P2Y _{1 2} antagoniști care realizează o inhibare mai mare a trombocitelor, comparativ cu clopidogrel.

Medicamente diverse

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

- Acești agenți reduc mortalitatea totală, IM, accidentul vascular cerebral și insuficiența cardiacă în rândul unor subgrupuri specifice de pacienți, inclusiv cei cu insuficiență cardiacă, boală cronică de rinichi, hipertensiune arterială și diabet.

Ranolazină

- Ranolazina este un inhibitor tardiv al canalului ionic de sodiu. Prin prevenirea supraîncărcării intracelulare cu sodiu, acumularea de calciu este zădărnicită, relaxarea musculară diastolică este normalizată și echilibrul de oxigen al miocardului și perfuzia sângelui miocardic sunt păstrate.
- Își exercită efectul antianginos fără a afecta ritmul cardiac și tensiunea arterială, făcându-l un medicament ideal de elecție la pacienții bradicardici și hipotensivi.
- Poate fi combinat cu alte medicamente.
- Doza este de 500-1000 mg de două ori pe zi.

Nicorandil

- Crește conductanța ionilor de potasiu prin deschiderea canalelor de potasiu sensibile la ATP. De asemenea, produce relaxarea mușchilor netezi, provocând vasodilatație.
- Util pentru protecția asociată a miocardului în timpul ischemiei și prevenirea toxicității intracelulare a calciului.
- Doza este de 10-40 mg de două ori pe zi.

Ivabradină

- Inhibă selectiv curentul de sodiu-potasiu în interior, un curent important de stimulare cardiacă în celulele nodului SA. Aceasta încetinește rata depolarizării diastolice și scade frecvența cardiacă (medicament „bradycardic”).
- Nu afectează contractilitatea, conducerea nodale AV sau hemodinamica.
- Poate fi combinat cu alți agenți.
- Un efect secundar important este luminozitatea câmpurilor vizuale, deoarece medicamentul blochează și curentul retinian. Acest efect secundar este adesea tranzitoriu.

Trimetazidină

- Un modulator metabolic care îmbunătățește energia miocardică la mai multe niveluri, inhibând parțial oxidarea grăsimilor prin scăderea activității enzimei mitocondriale 3-cetoacil coenzima A tiolazei (3-KAT). Crește utilizarea glucozei miocardice, previne scăderea nivelului de ATP ca răspuns la hipoxie sau ischemie, minimizează producția de radicali liberi și protejează împotriva supraîncălzirii intracelulare de calciu.
- Crește rezerva de flux coronarian, scade frecvența anginei! episoade, îmbunătățește performanța la efort și scutește utilizarea nitratilor fără modificări ale ritmului cardiac, acțiuni inotrope negative sau vasodilatatoare.
- Poate fi adăugat la alte medicamente.

Tratament chirurgical

- Intervenții coronariene percutanate (PCI) - Angioplastia coronariană transluminală percutanată (PTCA) este dilatarea stenozei arterei coronare de către un mic balon introdus percutan printr-un cateter arterial. Ideal pentru boala coronariană cu un singur vas. Dilatarea poate fi repetată dacă există reapariția simptomelor. Acesta este tratamentul de elecție pentru angina pectorală instabilă (UA) când durerea de repaus reapare în ciuda tratamentului medical complet. O avansare este plasarea unui stent la locul blocării care reduce riscul de reocluzie. Aceste stenturi sunt de două tipuri: stenturi Baremetal și stenturi cu eliberare de medicamente. Aceste din urmă stenturi sunt acoperite cu medicamente (de exemplu sirolimus și paclitaxel) care pot reduce riscul de reocluzie. Indicațiile pentru PCI sunt:
 - Boala vasculară dublă sau triplă fără leziuni arteriale descendente anterioare stângi proximale (LAD) semnificative, cu anatomia care permite terapia pe bază de cateter și insuficiența ventriculară stângă normală.
 - Boala unui singur vas sau a unui vas dublu fără leziuni LAD proximale semnificative, cu risc ridicat la testele neinvazive și o zonă mare de miocard viabil.
 - ICP anterioară, fie cu recurență a stenozei, fie cu risc ridicat la testarea neinvazivă.
 - Eșecul terapiei medicale optime și cu risc acceptabil pentru PCI.
- Grefa de bypass coronarian (CABG) - Lungimea venei safene a pacientului este anastomozată la aortă la un capăt și la un vas coronarian distal de o stenoză la celălalt. Ideal pentru stenoza arterei coronare principale stângi și stenoza semnificativă în toate cele trei vase coronare majore. Alternativ, artera mamară internă poate fi utilizată pentru altoire. Indicațiile importante ale CABG sunt:
 - Boală coronariană principală stângă semnificativă.
 - Boala triplă a vaselor (în special dacă fracția de ejeție a ventriculului stâng <50%).
 - Boală de vas dublu cu boală arterială descendentă anterioară stângă proximală semnificativă și fie FEVS <50%, fie ischemică demonstrată la teste non-invazive.
 - Eșecul terapiei medicale optime și cu risc acceptabil pentru CABG.

Î. Ce sunt sindroamele coronariene acute?

- Sindromul coronarian acut se referă la constelația de simptome care se manifestă ca urmare a ischemiei miocardice acute.
- Include următoarele condiții:
 - infarct miocardic cu supradenivelare ST (STEM!).
Majoritatea pacienților cu STEM! va dezvolta unda Q MI (QwMI).
O mică proporție de pacienți cu STEM! iar majoritatea cu NSTEMI vor dezvolta un IM non-Q (NQwMI, numit anterior infarct subendocardic).
 - Cu toate acestea, în prezent, termenii de infarct unde Q sau non-Q wave nu sunt utilizați.

- Angina instabilă include pacienții cu sindrom coronarian acut cu ECG normal și fără markeri pozitivi de leziune cardiacă în sânge.
- Infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) este diagnosticat atunci când markerii cardiaci sunt mari, dar nu există o supradenivelare a ST în ECG.
- . Deoarece managementul anginei instabile și al NSTEMI este similar, acestea sunt discutate împreună.
- Sindroamele coronariene acute, precum și angina pectorală stabilă fac parte din spectrul IHD, cea mai frecventă cauză fiind boala coronariană (CAD).

Q. Discutați caracteristicile clinice, complicațiile, investigațiile și managementul infarctului miocardic acut (infarctul miocardic cu supradenivelare de ST—STEMI).

Q. Descrieți terapia trombolitică în infarctul miocardic acut.

Infarctul miocardic acut

- Infarctul miocardic este necroza miocardică care apare ca urmare a unui dezechilibru critic între aportul de sânge coronarian și cererea miocardică. De obicei, se datorează formării unui tromb ocluziv la locul rupturii unei plăci ateromatoase într-o arteră coronară.
- La pacienții tineri, o stare de hipercoagulare poate duce la infarct miocardic acut.
- O altă cauză importantă a infarctului miocardic este consumul de cocaină. Consumul de cocaină are ca rezultat IM acut prin diferite mecanisme, inclusiv vasospasmul coronarian și hipercoagulabilitatea pe fondul activității simpatice crescute. Consumul de cocaină pe termen lung duce, de asemenea, la ateroscleroză accelerată.
- Segmentul ST este crescut în mod persistent în STEMI.
- Infarctul subendocardic este un infarct limitat la regiunea subendocardică. Infarctul transmural este un infarct care implică întreaga grosime a miocardului. Cu toate acestea, acești termeni nu mai sunt utilizați în prezent (vezi sindroame coronariene acute).
- Infarctul silențios nu se caracterizează prin simptome, ci doar modificări ECG.

Caracteristici clinice

Simptome

- Simptomul cardinal este durerea în piept, dar lipsa de aer, sincopa, vărsăturile și oboseala extremă sunt frecvente. Durerea este în același loc ca și pentru angina, dar este mai severă și mai prelungită. Este sever, cu paloare și o expresie facială deosebită. Durerea este descrisă ca strângere, greutate sau constricție.
- Durerea poate fi absentă la pacienții cu insuficiență cardiacă anterioară, accident vascular cerebral anterior, vârsta > 75 de ani și diabet zaharat. Infarctul miocardic nedureros, de asemenea, mai frecvent la femei comparativ cu bărbați.

Semne

- | | |
|-------------------------------|---|
| • Febră ușoară | • Impulsul apical difuz |
| • Paloare, transpirație | • Primul zgomot al inimii |
| • Tahicardie sau bradicardie | • Al treilea zgomot cardiac |
| • Aritmii | • Frecarea pericardică |
| • Presiune îngustă a pulsului | • Suflu sistolic din cauza insuficienței mitrale sau mai puțin frecvent din cauza VSD |
| • JVP crescută | • Crepitații bazale |

Notă: O mică proporție de pacienți cu infarct miocardic acut sau angină instabilă au durerea parțial sau complet reprodusă la palparea peretelui toracic. Prin urmare, sensibilitatea locală a peretelui toracic nu trebuie utilizată ca criteriu pentru a exclude sindromul coronarian acut.

Complicații

Aritmii

- | | |
|----------------------------------|---------------------------|
| • Bradicardie sinusala | • Tahicardie atrială |
| • Tahicardie sinusala | • Fibrilație atrială |
| • Bătăi ectopice ventriculare | • Fibrilația ventriculară |
| • Tahicardie ventriculară | • Blocuri cardiace |
| • Ritm idioventricular accelerat | |

Șocul cardiogen

- Poate fi cauzată de o aritmie; corectarea lui ar aduce o ușurare dramatică.
- Hipovolemia datorată terapiei diuretice excesive sau vărsăturilor recurente este o altă cauză.
- Dacă niciuna dintre acestea nu este responsabilă, șocul cardiogen reflectă de obicei leziuni miocardice extinse și indică un prognostic prost.
- Factorii de risc pentru dezvoltarea șocului cardiogen includ vârsta înaintată, infarctul miocardic anterior, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, boala coronariană multivasală, antecedentele de **infarct miocardic** sau angină pectorală, diagnosticul anterior de insuficiență cardiacă. **STEMI** și bloc de ramură stângă.

Alte Complicații

- Insuficiență cardiacă, care se manifestă cel mai frecvent sub formă de edem pulmonar
- Infarct al mușchiului papilar mitral care duce la insuficiență mitrală și edem pulmonar
- Ruptura septului interventricular care duce la un suflu de VSD și hipotensiune arterială severă
- Tamponada cardiacă datorată rupturii ventriculului în sacul pericardic
- Embolie cerebrală și periferică rezultată din detașarea unui tromb mural ventricular
- Tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară la pacienții aflați în repaus prelungit la pat
- Anevrism ventricular și segmente diskinetice sau akinetice
- Sindromul Dressler mai este cunoscut sub numele de sindrom post-infarct miocardic. Este o reacție autoimună la mușchiul necrotic. Sindromul se caracterizează prin febră, pericardită și pleurezie. Apare la câteva săptămâni sau chiar luni după infarct. Tratamentul este cu aspirină sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau corticosteroizi.

Investigații

Electrocardiogramă

- Ar trebui făcută și interpretată în 10 minute de la sosire.
- ECG este util în confirmarea diagnosticului. Modificările tipice sunt observate la derivațiile care se confruntă cu zona infarctată (de exemplu, infarct anteroseptal, anterolateral, strict anterior, inferior și posterior al peretelui). Aceste modificări includ:
 - Denivelarea segmentului ST (cu deprimare reciprocă în derivațiile opuse) 2:2 mm la bărbați și 1,5 mm la femei în derivațiile V- - V3 sau 2: 1 mm în alte derivații toracice sau membre contigue în absența hipertrofiei ventriculare stângi sau a blocului de ramură stângă.
 - Apariția unui nou bloc de ramură stângă indică, de asemenea, un infarct acut și se califică pentru terapia de reperfuzie.
 - Apariția undelor Q patologice, adică deviații negative inițiale de 0,04 secunde sau mai mult în derivații altele decât **VR** și V1.
 - În infarct miocardic foarte precoce, undele T pot deveni înalte și cu vârf (infarct miocardic hiperacut). Acestea sunt trecătoare și durează doar câteva ore.
 - Depresiunea ST în derivații precordiale 2:2 (V1-V4) poate indica STEMI al peretelui posterior.
 - ocluzia arterei descendente anterioare stângi principale sau proximale stângi.

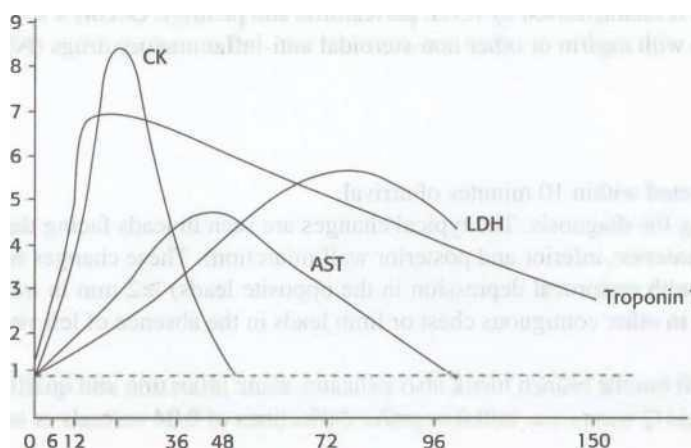
ECG și localizarea lui MI

- MI de perete inferior — modificări ale derivațiilor II, III, aVF
- MI perete anterior—modificări ale derivațiilor V1 la V4, I și aVL
- IM anteroseptal – modificări ale derivațiilor V1 la V2
- MI anterolateral – modificări ale derivațiilor V4 la V6, I și aVL
- Peretele posterior MI — depresiune înaltă R și ST în derivațiile V7 și V8
- Infarctul ventricular drept - modificări ale **V4R**

Enzime plasmatice (enzime pentru leziuni cardiace)

1. Creatin kinaza (**CK**)
2. Aspartat aminotransferaza (**AST**)
3. Lactat dehidrogenază (**LDH**)
4. Mioglobina
5. Troponine (troponina I și troponina T)

- CK începe să crească la 4-6 ore, atinge vârfurile cu aproximativ 12 ore și scade la normal în 48-72 de ore. Măsurarea izoenzimelor miocardice ale CK (CK-MB) este mai specifică pentru infarctul miocardic. CK totală este, de asemenea, crescută în bolile mușchilor scheletici (de exemplu, polimiozită și distrofii musculare), cardioversie, leziuni ale mușchilor scheletici, hipotiroidism și accident vascular cerebral.
- AST începe să crească cu aproximativ 12 ore și atinge un vârf în prima sau a doua zi.
- LDH începe să crească după 12 ore, atinge un vârf după 2-3 zile și poate rămâne crescută timp de o săptămână. O creștere a nivelului de LDH] (o izoenzimă a LDH) este un indicator mai sensibil al infarctului miocardic decât LDH totală.
- Mioglobina este crescută în 2-6 ore de la debutul simptomelor și rămâne crescută timp de 7-12 ore.
- Troponinele cardiace includ troponina cardiacă T (cTnT) și troponina cardiacă I (cTnI). Sensibilitatea troponinelor este similară cu cea a CK-MB. Cu toate acestea, cTn rămâne crescută timp de 100-200 de ore după IM acut și, prin urmare, acest test poate avea o utilitate deosebită în evaluarea pacienților care se prezintă suficient de mult timp după episodul lor de durere toracică. În plus, aproape o treime dintre pacienții cu etichetă de angină instabilă au, de asemenea, cTn crescut, ceea ce clasifică acest grup de pacienți la MI fără supradenivelare ST.
- Alte afecțiuni care pot produce creșterea troponinelor includ sepsis, hipotensiune arterială, fibrilație atrială, hemoragie intracraniană, contuzie cardiacă, cardioversie, miocardită, embolie pulmonară și insuficiență renală cronică.



Ore după ocluzia coronariană -----

Modificări ale concentrațiilor plasmatice ale enzimelor după infarct miocardic

Notă: CK și troponinele sunt primele care cresc, urmate de AST și apoi LDH.

Alte Investigatii

- Leucocitoză cu vârf în prima zi.
- VSH crescut care poate rămâne așa timp de zile.
- Proteina C reactivă crescută.
- Radiografia toracică.
 - Dimensiunea inimii este de obicei normală. Mărirea umbrei cardiace poate indica afectarea anterioară a miocardului sau revărsat pericardic.
 - Dovezi de edem pulmonar.
- Scanarea cu radionuclizi arată locul necrozei și gradul de afectare a funcției ventriculare.
- Ecocardiografie pentru anomalii regionale de mișcare a peretelui și fracția de ejeție.

management

- În primele 24-48 de ore când riscul de aritmie fatală este cel mai mare, pacienții sunt tratați cel mai bine într-o unitate de terapie coronariană intensivă.

*Managementul infarctului miocardic acut***Tratamentul inițial**

- Atașați un monitor cardiac
- Asigurați o linie intravenoasă
- Administrați oxigen dacă saturația de oxigen $<94\%$
- Administrați nitrat sublingual (dacă nu este luat de pacient și este prezentă durere)
- Dacă nu ameliorează, administrați morfină intravenoasă 3-5 mg împreună cu un antiemetic. Se poate repeta la 5-10 minute după prima doză
- Dați aspirină 150 mg pentru a fi mestecate
- Administrați clopidogrel 300-600 mg pe cale orală (cu excepția cazului în care se are în vedere o intervenție chirurgicală de bypass coronarian)

Confirmați diagnosticul

- ECG
- Dacă este disponibil, troponina T or I și CK-MB

Terapie specifică

- Tromboliza sau intervenții coronariene percutanate
- 13-blocante, dacă nu sunt contraindicate
- Tratați complicațiile (aritmii, insuficiență congestivă și șoc)
- Se admite în unitatea coronariană intensivă

Oxigen

- Hipoxemia la pacienții cu IM necomplicat este de obicei cauzată de anomalii de ventilație-perfuzie și poate fi exacerbată de CHE. Prin urmare, oxigenul este administrat la pacienții suspecți de sindrom ischemic acut și saturație de oxigen $<94\%$.

Nitrați

- Nitrații reduc cererea de oxigen și stresul peretelui miocardic reducând atât preîncărcarea, cât și postsarcina.
- Dacă pacientul este stabil, trebuie administrat nitrat sublingual.
- Nitroglicerina intravenoasă este recomandată la pacienții cu insuficiență a pompei, edem pulmonar, hipertensiune arterială accelerată și durere toracică continuă.

Controlul durerii

- Morfina în doza de 3-5 mg se administrează intravenos la fiecare 10-15 minute împreună cu un antiemetic pentru controlul durerii toracice.
- Efectele benefice ale morfinei se datorează în principal sedării și analgeziei produse de aceasta, care au ca rezultat reducerea necesarului miocardic de oxigen. De asemenea, reduce preîncărcarea într-o oarecare măsură, ceea ce poate fi benefic la pacienții cu IM. 13-blocantele, nitroglicerina și tromboliza pot ajuta, de asemenea, la ameliorarea durerii.

Agente antiplachetari

- Administrarea precoce a aspirinei la pacienții cu IM acut s-a dovedit a fi de beneficiu semnificativ în IAM. Pacientul este rugat să mestece 150 mg de aspirină fără acoperire enterică.
- Se administrează clopidogrel tuturor pacienților cu vârsta sub 75 de ani, cu excepția cazului în care este probabilă necesitatea unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian.
 - Dacă este planificată PCI, doza de încărcare este de 600 mg
 - Dacă este planificată fibrinoliză, doza de încărcare este de 300 mg dacă vârsta <75 ani; Pacienții cu vârsta peste 75 de ani trebuie să primească 75 mg/zi fără doză de încărcare.

- Ar trebui continuat cel puțin 14 zile, deși este rezonabil să se continue timp de 1 an, în special după plasarea stentului.
- Prasugrel este un alt antagonist al receptorului P2Y₁₂ administrat oral, care este mai puternic, mai rapid la debut și mai consistent în inhibarea agregării plachetare decât dozele aprobate în prezent de clopidogrel. Cu toate acestea, există risc crescut de sângerare la pacienții cu antecedente de atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral; cei peste 75 de ani sau cei care cântăresc <60 kg nu beneficiază de ea. Se administrează într-o doză de încărcare de 60 mg urmată de 10 mg/zi.
- Al treilea P2Y₁₂ antagonistul receptorilor este ticagrelor, care se administrează într-o doză de încărcare de 180 mg urmată de 90 mg de două ori pe zi.

{3-Blocante

- Acești agenți scad cererea de oxigen prin scăderea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale. Ele contracarează, de asemenea, efectele adverse directe ale catecolaminelor și au proprietăți antiaritmice. Acești agenți sunt, de asemenea, utili pentru a controla tahicardia, hipertensiunea și angina continuă.
- Contraindicațiile pentru utilizarea P-blocantelor includ bradicardie (frecvență <60/minut), tensiune arterială sistolică mai mică de 100 mmHg, insuficiență cardiacă congestivă moderată până la severă, defecte de conducere AV și boală pulmonară obstructivă severă.
- P-blocantele administrate oral sau intravenos (dacă pacientul are hipertensiune arterială, tahicardie sau durere toracică continuă) în primele ore de la infarct sunt utile în reducerea mortalității. P-blocantele utilizate în mod obișnuit includ metoprololul și esmololul.

Blocante ale canalelor de calciu

- Acești agenți nu sunt recomandați în gestionarea IMA. Cu toate acestea, este rezonabil să se administreze verapamil sau diltiazem pacienților cu STEMI pentru care P-blocantele sunt ineficiente sau contraindicate pentru ameliorarea ischemiei în curs sau controlul unui răspuns ventricular rapid (cu fibrilație atrială sau flutter atrial) în absența ICC, disfuncție VS sau bloc atrioventricular.
- Nifedipina cu acțiune scurtă este contraindicată la acești pacienți.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) îmbunătățesc funcția miocardică prin reducerea remodelării miocardice.
- Inhibitorii ECA sunt recomandați în decurs de 24 de ore la toți pacienții cu STEMI cu localizare anterioară, insuficiență cardiacă sau fracție de ejeție <50%. Inițiat tratamentul cu inhibitor al ECA cu acțiune scurtă, captopril, în doză de 12,5 mg. Dacă presiunea sistolică rămâne peste 100 mmHg, creșteți doza la 25 mg la 8 ore cu o supraveghere constantă a tensiunii arteriale. Dacă pacientul este intolerant la inhibitorii ECA, se pot administra agenți de blocare a receptorilor de angiotensină.

Statine

- Tratamentul intensiv cu statine (de exemplu atorvastatină 40-80 mg) trebuie luat în considerare cât mai devreme posibil, dar în decurs de 24 de ore de la internarea în spital la pacienții care prezintă STEMI.
- Terapia preexistentă cu statine trebuie continuată la pacienții care prezintă STEMI.
- Pe lângă scăderea colesterolului, efectele benefice sunt legate și de efectele directe asupra funcției endoteliale, stresul oxidativ, inflamația, tromboza precum și stabilizarea plăcii.

Terapia trombolitică (sau fibrinolitice).

- Scopul este de a iniția terapia fibrinolică în 30 de minute (timpul de la ușă la ac sau timpul de la primul contact medical la ac).
- Agenți trombolitici: Aceștia includ: streptokinaza (STK); urokinaza (Marea Britanie); activator recombinant al plasminogenului (rt-PA, alteplază), reteplază, tenecteplază, complex activator al streptokinazei plasminogenului anizolat (APSAC și anistreplază) și activator al plasminogenului urokinazei cu lanț unic (scu-PA). Toți acești agenți acționează ca activatori direcți sau indirecti ai plasminogenului, conducând la generarea de plasmină care lizează cheagul. rt-PA, reteplaza, tenecteplaza și scu-PA fac acest lucru numai la locul cheagului (fibrinolitice specifice fibrinei), în timp ce altele generează plasmină în circulația sistemică, ceea ce duce la o stare litică sistemică care duce la o reducere a vâscozității sângelui și exercită efecte anticoagulante și antiplachetare puternice.
- Fibrinoliticele specifice fibrinei reduc mortalitatea în comparație cu STK.
- Fibrinoliticele specifice fibrinei nu au, de asemenea, efectele secundare acute semnificative ale hipotensiunii arteriale și alergiei cauzate de STK.
- STK poate fi asociată cu o incidență mai scăzută a hemoragiei intracraniene, în special la persoanele în vârstă, dar mortalitatea generală este încă mai mică cu utilizarea agenților fibrinolitici specifice fibrinei.
- Terapia trombolitică nu este recomandată în prezent la pacienții cu NSTEMI și angină instabilă.

Indicații pentru tromboliza în infarctul miocardic acut

Tromboliza dovedit a fi de valoare certă

- Denivelarea segmentului ST mai mare de 0,1 mV în două sau mai multe derivații contigue, cu timp până la tratament 12 ore sau mai puțin
- Bloc de ramificație (analiza segmentului ST) și antecedente care sugerează MI acut pentru mai puțin de 12 ore

Tromboliza poate fi de un anumit beneficiu

- Denivelarea segmentului ST cu timpul până la tratament 12-24 ore dacă există dovezi clinice și/sau ECG de ischemie în curs sau instabilitate hemodinamică, cu condiția ca PCI să nu fie disponibilă.

Tromboliza nu este indicată/poate fi dăunătoare

- Doar deprimarea segmentului ST (cu excepția cazului în care derivațiile V1-V4 prezintă depresie ST legată de peretele posterior MI)
- Timp până la terapie > 24 de ore

- STK este utilizat într-o doză de 1,5 milioane de unități intravenos sub formă de perfuzie pe o perioadă de 1 oră.
- La pacienții > 65 kg, rt-PA (alteplază) se administrează într-o doză de 15 mg în bolus, urmată de 50 mg în 30 de minute și 35 mg în următoarele 60 de minute. Pentru pacienții <65 kg, doza este de 15 mg bolus; apoi 0,75 mg/kg în 30 de minute și 0,5 mg/kg în următoarele 60 de minute.
- Semne de re-perfuzie:
 - Ameliorarea bruscă a durerii în piept.
 - Reducerea cu 50% a supradenivelării inițiale a segmentului ST în 60-90 de minute de la terapia fibrinolitice.
 - Debutul aritmiilor de re-perfuzie (în principal ritm idioventricular accelerat și ectopice ventriculare frecventă).
 - Atingerea maximă timpurie a enzimei **CK-MB**.
- Complicații:
 - Complicația majoră a terapiei trombolitice este hemoragia care apare în aproximativ 30% din cazuri.
 - Cel mai frecvent loc de hemoragie este de la locurile de puncție și sistemul genito-urinar.
 - Hemoragia intracraniană apare în aproximativ 0,5% din cazuri.
 - Utilizarea STK și APSAC poate fi asociată cu reacții alergice.
 - Hipotensiunea arterială poate apărea dacă STK este perfuzat rapid.

Contraindicații ale terapiei trombolitice

Contraindicații majore	Alte contraindicații
<ul style="list-style-type: none"> • Sângerare activă (cu excepția menstruației) • Hipertensiune arterială severă necontrolată • Istoric de accident vascular cerebral hemoragic • AVC ischemic în decurs de 3 luni (cu excepția accidentului vascular cerebral ischemic acut în 3-4,5 ore) • Disecție aortică suspectată 	<ul style="list-style-type: none"> • Istoric de hipertensiune arterială severă slab controlată • Istoric de accident vascular cerebral non-hemoragic mai mult de 3 luni înainte • Traumă semnificativă în ultimele 6 săptămâni • Resuscitare cardiopulmonară traumatică sau prelungită (>10 minute)
<ul style="list-style-type: none"> • Anevrism intracranian cunoscut sau malformație AV • Pentru streptokinază (STK), expunere anterioară • Neoplasm intracranian cunoscut (primar sau metastatic) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 6 săptămâni • (>5 zile înainte) sau reacție alergică anterioară
<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie intracraniană/coloanei vertebrale în ultimele 3 luni • Sângerare gastro-intestinală în ultimele 6 săptămâni • Traumatism cranian/coloanei vertebrale semnificative în ultimele 3 luni 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcina • Pericardită acută

Terapia cu antitrombină

- Terapia cu antitrombină sub formă de heparină este necesară înainte de finalizarea perfuziei de rt-PA sau tenecteplază. De asemenea, este recomandat la pacienții cărora li se administrează **STK**.
- Heparina nefracționată trebuie administrată ca o doză inițială în bolus de 60 UI/kg (cu o doză maximă de 4000 unități), urmată de o perfuzie inițială de 12 UI/kg/oră (maximum 1000 unități/oră), ajustată pentru a obține timpul de tromboplastină parțială activată la control de 1,5-2 ori.
- Heparina cu greutate moleculară mică ca adjuvant la trombolitice poate duce la o rată mai mare de re-perfuzie și o rată de re-ocluzie mai mică în comparație cu heparina nefracționată.
- Inhibitorii direcți ai trombinei (hirudină și bivalirudină) pot fi utilizați ca alternativă la heparină și inhibitorii Gp IIb/IIIa la pacienții supuși ICP.
- O altă opțiune este utilizarea fondaparinux, cu excepția cazului în care PCI este planificată când nu ar trebui să fie utilizat ca agent unic.
- Acești agenți trebuie continuați timp de cel puțin 48 de ore și, de preferință, timp de 8 zile.

Anticoagulante profilactice

- Utilizarea heparinei în doză mică, adică 5000 de unități de două ori pe zi subcutanat pentru prevenirea trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare este indicată la cei care nu primesc agenți fibrinolitici.

Intervenții coronariene percutanate (ICP)

- Aceste intervenții includ angioplastia (angioplastie coronariană transluminală percutanată - PTCA) sau plasarea de stent în artera coronară. Stenturile pot fi metalice goale sau cu eluție medicamentoasă, acestea din urmă conținând sirolimus sau paclitaxel. Deși stenturile cu eluție medicamentoasă sunt considerate a avea un risc mai scăzut de restenoză (prin inhibarea hiperplaziei intinale), datele recente sugerează că ambele tipuri de stenturi sunt la fel de eficiente pe o urmărire pe termen lung.
- Trombectomia prin aspirație manuală este rezonabilă pentru pacienții supuși PCI primară înainte de plasarea stentului.

- PCI poate fi utilizat numai în IM acut (ICP primar) sau în combinație cu terapia trombolitică atunci când tromboliza eșuează (ICP de salvare).
- Poate fi administrat și în urma trombolizei (PCI facilitată). Cu toate acestea, acest tip de re-perfuzie poate fi inferior trombolizei singure sau PCI primară.
- ICP primară este indicată în șoc cardiogen, insuficiență cardiacă acută severă și în prezența contraindicațiilor terapiei trombolitice (indiferent de întârzierea de la primul contact medical).
- Inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa (abciximab și tirofiban) sunt adesea recomandați la pacienții care efectuează intervenții percutanate.

Tromboliza versus intervenții coronariene percutanate

- În general, PCI este tratamentul de elecție, cu condiția să poată fi efectuat prompt de un cardiolog intervențional calificat într-o unitate adecvată.
- În general, întârzierea maximă acceptabilă de la prezentare până la umflarea balonului este:
 - 90 de minute dacă un pacient se prezintă la un spital cu PCI (timp de la ușă la balon).
 - 120 de minute dacă un pacient este îndrumat dintr-un alt spital (primul contact medical la timpul balonului) cu timp de intrare în ușă în primul spital <30 de minute.
- Fibrinoliza trebuie luată în considerare devreme atunci când timpul anticipat de prim contact medical (FMC) cu dispozitivul într-un spital capabil de PCI depășește 120 de minute din cauza întârzierilor inevitabile. Ar trebui efectuată în 30 de minute de la sosire (timp de la ușă la ac).
- Reperfuzia nu este recomandată în mod obișnuit la pacienții care se prezintă la mai mult de 12 ore de la debutul simptomului.
- După 12 ore, PCI poate fi benefică la pacienții care continuă să fie simptomatici sau care dezvoltă șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă.

Opțiuni de re-perfuzie pentru STEMI

Fibrinoliza este în general preferată

- Prezentare precoce (:s3 ore de la debutul simptomelor), deși PCI la fel de eficace
- PCI primar nu este o opțiune din următoarele motive
 - Laborator de cateterism ocupat/indisponibil
 - Dificultăți de acces vascular
 - Lipsa accesului la un laborator PCI calificat
- Întârziere la PCI primar
 - Timpul de la ușă la balon minus timpul de la ușă la ac este > 60 de minute
 - Timpul de la ușă la balon este > 90 de minute

PCI primar este în general preferat

- Laborator PCI calificat disponibil cu rezervă chirurgicală
 - Timpul de la ușă la balon este de: S90 de minute
 - Timpul de la ușă la balon minus timpul de la ușă la ac este de : S60 de minute
- Risc ridicat de STEMI
 - Șoc cardiogen
 - Clasa Killip CHF >3
- Contraindicații pentru fibrinoliză, inclusiv risc crescut de sângerare și ICH
- Prezentare tardivă (>3 ore după simptomul de debut)

Rescue PCI

- PCI de salvare este definită ca PCI după fibrinoliză eșuată pentru pacienții cu ischemie miocardică continuă sau recurentă.
- Indicat pacienților cu STEMI (cu vârsta < 75 ani) care au primit terapie fibrinolitice și au șoc cardiogen, ICC severă (clasa Killip III) sau aritmii ventriculare care compromit hemodinamic.
- Poate fi efectuat și la pacienții cu simptome ischemice persistente.

PCI facilitat

- PCI facilitată se referă la o strategie de PCI imediat planificată după administrarea unui regim farmacologic inițial care vizează îmbunătățirea permeabilității arterelor coronare înainte de PCI. Astfel de regimuri pot include inhibitori GP IIb/IIIa, doză completă sau doză redusă de terapie fibrinolitice și combinație de un inhibitor GP IIb/IIIa și un agent fibrinolitic în doză redusă.
- Cu toate acestea, PCI facilitată nu este de obicei recomandată la majoritatea pacienților cu STEMI.

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

- Este rezonabil să se utilizeze intravenos antagoniști ai receptorilor GP IIb/IIIa, cum ar fi abciximab, tirofiban sau eptifibatidă în momentul PCI primară la pacienți selecți cu STEMI care primesc heparină nefracționată. Acestea sunt contraindicate la pacienții cărora li se administrează fibrinolitice.

Grefa de bypass arterial coronarian

- Este probabil de puțin folos în cadrul infarctului miocardic acut necomplicat. Oferă beneficii la pacienții cu infarct miocardic acut cu durere persistentă sau deteriorarea statusului hemodinamic și la pacienții care dezvoltă ocluzie coronariană în timpul angiografiei coronariene și PTCA.

Managementul infarctului ventricular drept

- În acest tip de infarct există o scădere a volumului vascular cerebral al ventriculului drept, producând afectarea umplerii ventriculului stâng. Acest lucru duce la hipotensiune arterială, JVP crescut și plămâni curați la auscultare.
- Extinderea volumului este tratamentul inițial de elecție pentru infarctul ventricular drept hemodinamic semnificativ.
- Evitați diureticele, inhibitorii ECA și nitrații.
- Pot fi, de asemenea, necesare inotrope și vasodilatatoare, mai ales atunci când este prezentă și o componentă semnificativă a disfuncției ventriculare stângi asociate.
- Acești pacienți trebuie luați în considerare în mod obișnuit pentru terapia de re-perfuzie (fibrinoliză sau PCI).

Managementul Complicațiilor

Aritmii

- Calmarea durerii, asigurarea, odihna și corectarea hipokaliemiei joacă un rol major în prevenirea aritmiilor.
- Gestionarea insuficienței cardiace congestivă.
- Amiodaronă se administrează după resuscitarea din fibrilație ventriculară și pentru tratamentul tahicardiei ventriculare cu o frecvență rapidă, bătăi ectopice multiple și ectopice R pe T. Lidocaina, mexiletina sau un 13-blocant intravenos (atenolol sau sotalol) pot fi utilizate alternativ.
- Cardioversia DC este tratamentul fibrilației ventriculare.
- Verapamil, diltiazem, esmolol sau digoxina sunt utilizate pentru a trata tahicardia atrială, flutterul sau fibrilația cu o frecvență ventriculară rapidă.
- Atropina este utilizată pentru a trata bradicardia sinusală simptomatică și blocul cardiac.
- Stimulator temporar în blocul cardiac complicând infarctul peretelui inferior și infarctul peretelui anterior.
- Resuscitare cardiopulmonară pentru tratarea asistoliei.

Șocul cardiogen

- Managementul se discută în altă parte.
- Șocul cardiogen nu este o contraindicație pentru fibrinoliză, dar PCI este preferată dacă pacientul se află într-o unitate cu capacități PCI. PCI este rezonabilă la cei care dezvoltă șoc în 36 de ore de la debutul simptomului și care sunt candidați potriviți pentru revascularizare care poate fi efectuată în 18 ore de la debutul șocului.
- Contrapulsarea cu balon intra-aortic (IABP) funcționează sinergic cu agenți fibrinolitici sau PCI în acest context.

Îngrijire ulterioară și reabilitare

- Restricționați activitățile fizice timp de 4-6 săptămâni, deoarece infarctul durează 4-6 săptămâni pentru a fi înlocuit cu țesut fibros.
- Mobilizarea treptată și revenirea la muncă în decurs de 6 săptămâni.
- Când există complicații, regimul trebuie modificat în consecință.
- Exercițiile fizice în limitele stabilite de angină și oboseală nu vor face rău, ci mult bine. Aceleași limite se aplică activității sexuale.
- Controlul obezității, exerciții regulate, renunțarea la fumat, adoptarea unui mod de viață mai puțin frenetic și controlul lipidelor plasmatic prin diete și medicamente.

Medicamente

- Aspirină, 75-150 mg pe zi, dacă nu este contraindicată.
- Clopidogrel, 75 mg pe zi timp de până la 12 luni, în special după implantarea stentului. Poate fi prescris și ca alternativă atunci când aspirina este contraindicată sau în plus față de aspirina, în special la pacienții cu angină instabilă sau evenimente cardiace recurente.
- 13-blocante, cu excepția cazului în care sunt contraindicate, sunt continuate pe termen nelimitat. Carvedilolul, bisoprololul sau metoprololul (eliberare prelungită) trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă.
- Inhibitor ECA administrat devreme după un sindrom coronarian acut.
- Terapia cu statine inițiată în spital pentru toți pacienții cu boală coronariană.
- Warfarină după infarct miocardic pentru cei cu risc crescut de tromboembolism sistemic din cauza fibrilației atriale, trombului mural, insuficienței cardiace congestive sau embolizării anterioare.

- Nitrați, cu acțiune scurtă pentru durerile în piept. Nitrați cu acțiune prelungită pentru ameliorarea simptomelor dacă tratamentul cu 13-blocante singur nu are succes sau este contraindicat.

- Antagonist aldosteronului (de exemplu, spironolactonă și eplerenonă) considerat timpuriu după infarct miocardic la cei care au FEVS $\geq 40\%$, în ciuda dozelor optime de inhibitori ai ECA și P-blocante și au fic ICC sau diabet.

Q. Discutați pe scurt angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare de ST.

- Angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare a ST (NSTEMI) fac parte din sindromul coronarian acut în care pacientul prezintă dureri toracice sau echivalentul său anginos (de exemplu, dispnee, dureri de maxilar sau de braț) din cauza fluxului sanguin coronarian redus. Ele sunt, de asemenea, cunoscute sub denumirea de „sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST” (NSTEMI).
- Acestea sunt cauzate de spasmul arterei coronare, progresia bolii coronariene subiacente sau hemoragia într-o placă neocluzivă, cu tromboză ulterioară care produce obstrucție coronariană pe o perioadă de câteva ore.

Non-ST Elevation MI (NSTEMI)

- Este adesea caracterizată prin deprimarea ST și inversarea T împreună cu creșterea enzimelor cardiace. În unele cazuri, totuși, ECG poate fi normal și numai anormalitatea este creșterea enzimelor cardiace.
- Funcția miocardică, așa cum este arătată de fracția de ejeție, este mai puțin perturbată în comparație cu STEMI. Cu toate acestea, ratele de reinfarct precoce și tardiv sunt mai mari în NSTEMI în comparație cu cel din urmă.

Angina instabilă (Ua)

- Angina UA include:
 - Angină pectorală de efort recent (în decurs de 6 săptămâni) cu severitate $>$ clasa III
 - Angina pectorală în repaus sau efort minim, care durează în general peste 20 de minute
 - Angina pectorală cu severitate înrăutățită, așa cum se arată prin creșterea duratei sau a severității durerii, durerea care apare la efort mai mic în comparație cu episoadele anterioare și creșterea necesarului de nitrați.
- ECG este de obicei normal, dar poate prezenta modificări ischemice ST-T. Enzimele cardiace sunt normale.
- UA și NSTEMI diferă în primul rând dacă ischemia este suficient de severă pentru a provoca leziuni miocardice suficiente pentru a elibera cantități detectabile de enzime cardiace.
- Pacienții cu UA prezintă un risc crescut de a dezvolta IM sau moarte subită în comparație cu pacienții cu angină stabilă și, prin urmare, necesită tratament agresiv în spital.

Categorii de risc în NSTEMI/UA

- Definește riscul pe termen scurt de reacții adverse la pacienții care prezintă caracteristici sugestive de sindrom coronarian acut și ECG care nu prezintă dovezi de STEMI.
- Conform unei clasificări, pacientul este clasificat în categorii cu risc ridicat, mediu și scăzut.

	High risk (Any of the following features)	Intermediate risk (No high-risk features, but presence of at least one of the following)	Low risk (No high-risk or intermediate-risk features; may have any of the following)
History	<ul style="list-style-type: none"> • Accelerating tempo of ischaemic symptoms in preceding 48 hours 	<ul style="list-style-type: none"> • Previous MI, peripheral or cerebrovascular disease, or CABG; previous aspirin use 	
Character of pain	<ul style="list-style-type: none"> • Prolonged ongoing (>20 minutes) pain at rest 	<ul style="list-style-type: none"> • Known diabetes with atypical symptoms of ACS • Prolonged (>20 minutes) rest angina, now resolved, with moderate or high likelihood of CAD • Rest angina (>20 minutes) or relieved with rest or sublingual nitroglycerine • Nocturnal angina • New-onset or progressive class III or IV angina in the past 2 weeks without prolonged (>20 minutes) rest pain but with intermediate or 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased angina frequency, severity or duration • Angina provoked at a lower threshold • New-onset angina with onset 2 weeks to 2 months before presentation

Clinic constatări	<ul style="list-style-type: none"> • edem pulmonar, cel mai probabil din cauza ischemiei • Murmur MR nou sau agravat • S3 • Rale noi/înrautățiri • Hipotensiune arterială, bradicardie sau tahicardie • Vârsta ;;;:75 ani 	• Vârsta ;;;:70 ani	—
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Angina pectorală în segmentul ST tranzitoriu modificări >0,5 mm • Ramura pachetului bloc, nou sau presupus nou • Tahicardie ventriculară susținută 	<ul style="list-style-type: none"> • Noua inversare a undei T ;;;:2 mm • Unde Q patologice sau repaus Depresiunea ST pe ECG <1 mm în mai multe grupuri de lideri (anterior, inferior, lateral) 	• Normal sau neschimbat constatări
Cardiac biomarker	<ul style="list-style-type: none"> • Troponină crescută I sau T. sau CK-MB (de exemplu, cTnT sau >0,1 ng/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> • TnT cardiac ușor crescut, Tnl sau CK-MB (de exemplu, cTnT sau cTnl >0,01 ng/mL dar <0,1 ng/ml) 	• Normal

- O altă clasificare este utilizarea scorului de risc TIMI (trombolitice în infarctul miocardic) care utilizează un scor de 7 puncte. Un scor ;;;:3 prezice un risc ridicat de deces, IM non-fatal sau ischemie severă care necesită revascularizare urgentă la 14 zile după prezentare și, prin urmare, justifică necesitatea precoce a unui management invaziv.

Scor TIMI (Scor de un punct pentru fiecare parametru)

- Vârsta mai mare sau egală cu 65 de ani
- Mai mult de trei factori de risc coronarian (antecedente familiale precoce, definite prin infarct sau moarte subită cardiacă la rudele de gradul I de sex masculin cu vârsta <55 ani sau la rudele de gradul I de sex feminin cu vârsta <65 ani, diabet zaharat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie sau starea curentă de fumat)
- Obstrucție coronariană angiografică anterioară (;;;:50%)
- Abaterea segmentului ST (;;;:0,5 mm)
- More than two angina events within 24 hours
- Use of aspirin within 7 days
- Elevated levels of cardiac biomarkers

management

- Managementul atât al NSTEMI, cât și al UA este similar. Pacientul trebuie internat. Obiectivele sunt ameliorarea ischemiei și prevenirea reapariției evenimentelor ischemice adverse.
- Stratificarea riscului pe toți pacienții cu NSTEMI și UA pentru a direcționa deciziile de management.
- Se administrează aspirină, oxigen (dacă saturația <90%), nitroglicerină, morfină și [3-blocante ca la pacienții cu STEMI.
- Nitroglicerină (NTG): Pacienții cu disconfort ischemic în curs de desfășurare trebuie să li se administreze NTG sublingual la fiecare 5 minute, pentru un total de 3 doze. Dacă durerea persistă sau pacientul dezvoltă insuficiență cardiacă sau rămâne hipertensiv, trebuie inițiată administrarea intravenoasă de NTG (rata inițială de 5-10 μ g/minut cu creșteri de la fiecare 10-5 minut până la ameliorarea simptomelor la 10-3-5 minute). sau dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 100 mmHg). Nitrații nu trebuie administrați la pacienții cu tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mmHg sau ;;;:30 mmHg sub valoarea inițială, bradicardie severă (<50 bătăi/minut), tahicardie (> 100 bătăi/minut) fără insuficiență cardiacă sau infarct ventricular drept.

- Blocante ale canalelor de calciu: Utilizarea de rutină nu este recomandată. Diltiazem sau verapamil poate fi administrat ca terapie inițială la pacienții cu ischemie continuă când [3-blocantele sunt contraindicate și nu există insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă.
- Inhibitori ECA: inhibitor ECA pentru pacienții cu hipertensiune arterială în ciuda tratamentului cu NTG și un [3-blocant și cu disfuncție sistolică VS sau ICC. Recomandat și în prezenta diabetului.
- O strategie invazivă precoce (adică, angiografia diagnostică cu intenția de a efectua revascularizare) este indicată la pacienții care au angină pectorală refractară sau instabilitate hemodinamică sau electrică sau care prezintă risc crescut (vezi casetele de mai sus)
- Agenții trombolitici sunt contraindicați.

Grup cu risc ridicat

- NTG intravenos dacă durerea în piept continuă.
- Adăugați doza de încărcare de clopidogrel (600 mg) sau prasugrel (60 mg) sau ticagrelor (180 mg), urmată de doza zilnică de întreținere. Acești agenți trebuie evitați dacă pacientul este probabil să necesite o intervenție chirurgicală de bypass coronarian de urgență (cei cu depresie severă extinsă a segmentului ST sau instabilitate hemodinamică).
- Anticoagulare: Se adaugă heparină nefracționată intravenoasă (60 U/kg sub formă de bolus și apoi 12 U/kg/oră perfuzie cu monitorizarea timpului de tromboplastină parțială activată (aPTT); scopul este menținerea aPTT între 1,5 și 2,0 ori mai mare decât controlul) sau heparină subcutanată cu greutate moleculară mică (de exemplu, la pacienții cu enoxaparină) la agenții cu enoxaparină. Enoxaparina este puțin mai bună decât heparina nefracționată în ceea ce privește reducerea mortalității și recurența infarctului, mai ales dacă este planificat un tratament conservator. Alte opțiuni includ bivalirudin (la pacienții selectați pentru o strategie invazivă precoce) și fondaparinux (în special pentru pacienții care sunt selectați pentru o strategie de tratament conservatoare și care prezintă un risc crescut de sângerare). Aceste medicamente ar trebui să continue cel puțin 48 de ore după prezentare.
- Antagonistul receptorilor plachetar GP IIb/IIIa este recomandat la pacienții cu risc crescut la care este planificată o strategie invazivă. Administrarea ar trebui să înceapă de îndată ce este identificată o caracteristică cu risc ridicat. Aceste medicamente includ eptifibatidă, tirofiban și abciximab. Tirofibanul este deosebit de benefic și recomandat la pacienții cu diabet zaharat. Abciximab nu trebuie administrat dacă PCI nu este planificată. Riscul de sângerare crește odată cu utilizarea concomitentă de aspirină și heparină.
- Statine: Terapia hipolipemiantă cu statine va fi inițiată la prezentarea la spital pentru toți pacienții, indiferent de nivelul inițial al colesterolului LDL. Doza trebuie titrată mai târziu pentru a menține o concentrație de colesterol LDL de 70 mg/dL sau mai mică.
- Luați în considerare angiografia coronariană precoce (în decurs de 4-24 de ore) și revascularizarea chiar dacă pacientul nu mai are durere.
- Luați în considerare angiografia și revascularizarea imediată la pacienții care nu devin lipsiți de durere după administrarea terapiei medicale. Luați aceste decizii cu un timp țință de 30-45 de minute după sosire. Intervenția precoce reduce riscul de reinterne și angina pectorală recurentă. De asemenea, reduce mortalitatea și infarctul miocardic peste 5 ani.

Grupul cu risc intermediar

- Pacienții trebuie să fie supuși unei evaluări diagnostice accelerate și a unei evaluări suplimentare pentru a permite reclasificarea ca risc scăzut sau ridicat.

Grup cu risc scăzut

- După o perioadă adecvată de observare și evaluare, acești pacienți pot fi externați sub terapie medicală pentru urmărire în ambulatoriu. Medicamentele includ aspirina, un [3-blocant, un inhibitor ECA și o statină.

- O altă opțiune pentru pacienții cu risc mediu și risc scăzut este efectuarea unui test precoce non-invaziv (ex. ecocardiografie de stres etc.). Obiectivele testării non-invazive sunt de a determina dacă ischemia este prezentă la pacienții cu o probabilitate scăzută sau intermediară de CAD și de a estima prognosticul. Poate fi efectuată la pacienții care nu suferă de ischemie în repaus (sau cu activitate scăzută) și nu prezintă insuficiență cardiacă timp de minim 12 până la 24 de ore. Poate fi efectuată în timpul spitalizării sau devreme după externare la pacienții stabili.

Q. Clasificați hipertensiunea arterială. Discutați despre caracteristicile clinice, complicațiile și managementul hipertensiunii arteriale esențiale.

Q. Discutați cauzele și investigațiile hipertensiunii arteriale secundare.

Î. Explicați pe scurt despre hipertensiunea malignă.

15% din populația generală poate fi considerată hipertensivă.

- Hipertensiunea arterială este definită în mod arbitrar la niveluri peste valorile normale general acceptate (recomandările Comitetului Național Mixt 8-JNC 8).

Vârsta 2:60 de ani	Tensiune arterială sistolică >150 mmHg SAU Tensiune arterială diastolică >90 mmHg
Vârsta <60 ani	Tensiunea arterială sistolică 2:140 mmHg SAU tensiunea arterială diastolică 2:90 mmHg
Vârsta 2:18 ani cu diabet sau boală cronică de rinichi	Tensiunea arterială sistolică 2:140 mmHg SAU Tensiunea arterială diastolică 2:90 mmHg

- Hipertensiune de haină albă
 - O creștere tranzitorie a tensiunii arteriale la indivizi normali atunci când tensiunea arterială este înregistrată într-un spital sau într-o clinică a unui medic.
 - Luați în considerare fie valorile de acasă obținute cu atenție utilizând un monitor de TA calibrat corespunzător, fie obținerea de măsurători de TA în ambulatoriu de 24 de ore.
- Hipertensiune arterială ambulatorie izolată sau mascată
 - Este un fenomen invers al „hipertensiunii de haină albă” în care persoanele cu tensiune arterială clinică normală (<140/90 mmHg) pot avea valori crescute ale tensiunii arteriale în ambulatoriu sau la domiciliu.
 - S-a demonstrat că astfel de indivizi au o prevalență mai mare decât normală a leziunilor de organ, cu o prevalență crescută a factorilor de risc metabolici în comparație cu subiecții cu o tensiune arterială cu adevărat normală.
- Hipertensiune arterială paradoxală
 - Pacienții cu medicamente antihipertensive prezintă, în mod paradoxal, creșterea tensiunii arteriale.
 - Pacienții cu diabet și hipertensiune cu p-blocante dezvoltă o creștere paradoxală a tensiunii arteriale dacă dezvoltă hipoglicemie. Acest lucru se întâmplă din cauza stimulării simpaticice în urma hipoglicemiei.
 - Pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale cărora li se administrează inhibitori ai ECA.
 - Administrarea de [3-blocante puri la pacienții cu feocromocitom.

Clasificare

- Hipertensiune arterială primară sau esențială
 - Reprezintă 85% din cazuri
 - Nu este posibil să se definească o cauză subiacentă specifică
 - 70% dintre ei au un istoric familial pozitiv
- Hipertensiune arterială secundară
 - Reprezintă 15% din cazuri
 - Consecința unei anumite boli sau anomalii

Cauze

Etiologie	
<ul style="list-style-type: none"> • Coarctarea aortei • Cauze renale • Cauze endocrine • Alcool și droguri • Toxemie pre-eclamptică • Diverse 	<p>Glomerulonefrită, pielonefrită cronică, boli vasculare de colagen, boală polichistică a rinichilor, stenoză a arterei renale</p> <p>Feocromocitom, sindrom Cushing, sindrom Conn, hiperparatiroidism, acromegalie, hipotiroidism primar, hipertiroidism, hiperplazie suprarenală congenitală</p> <p>Contraceptive orale, steroizi anabolizanți, corticosteroizi, AINS, inhibitori COX-2, carbenoxolonă, simpatomimetice, ciclosporină, sibutramină, bromocriptină, eritropoietină</p> <p>Apnee obstructivă de somn</p>

- Cauzele frecvente ale hipertensiunii sistolice izolate sunt:
 - Ateroscleroza
 - Regurgitare aortică
 - Ductus arteriosus patent
 - Tireotxicoza
 - Coarctația aortei

Măsurarea tensiunii arteriale

- TA trebuie măsurată de două ori - mai întâi cu pacientul în decubit sau așezat, apoi după ce pacientul a stat în picioare timp de 2:2 minute în 3 zile separate. Media acestor măsurători este utilizată pentru diagnostic. Tensiunea arterială în picioare este necesară pentru a exclude scăderea posturală semnificativă care poate fi accentuată cu medicamente.
- În mod ideal, pacientul ar trebui să stea confortabil pe un scaun cu spatele sprijinit și ambele picioare pe podea, fără consum de cofeină sau tutun timp de cel puțin 30-45 de minute înainte de măsurare și odihnindu-se cu brațul sprijinit la nivelul inimii timp de 5-10 minute.
- TA se măsoară la ambele brațe; dacă TA într-un braț este mult mai mare, se folosește valoarea mai mare. O diferență de peste 10 mmHg între două brațe sugerează leziuni obstructive ale aortei, arterei innominate sau arterei subclaviei.
- O manșetă de dimensiuni adecvate acoperă două treimi din bicepși; vezica urinară este suficient de lungă pentru a înconjura >80% din braț, iar lățimea vezicii urinare este egală cu cel puțin 40% din circumferința brațului.
- Presiunea la care se aude primele băți ale inimii pe măsură ce presiunea scade este TA sistolică (faza I a sunetelor Korotkoff). Dispariția sunetului (faza V a sunetelor Korotkoff) marchează TA diastolică.
- Decalaj auscultator
 - Ocazional, după apariția inițială a sunetelor Korotkoff la presiunea sistolică, sunetele dispar uneori și reapar din nou și în cele din urmă dispar la presiunea diastolică. Acesta este decalajul auscultator.
 - Văzut la unii pacienți cu hipertensiune arterială.
 - Supraestimează presiunea diastolică și subestimează presiunea sistolică în funcție de faza care este auscultată. Pentru a evita erorile datorate decalajului auscultator, metoda palpativă de estimare a presiunii sistolice ar trebui să precedă metoda auscultatorii.

Caracteristici clinice

- Exista trei obiective ale examenului clinic:
 - Identificați orice cauză subiacentă
 - Recunoașteți factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor
 - Detectați orice complicații deja prezente
- Factorii de risc sunt fumatul, obezitatea, hiperlipidemia, diabetul zaharat și antecedentele familiale de CAD prematură, toate interacționând cu hipertensiunea arterială, în special în geneza bolii cardiace ischemice.
- Caracteristicile clinice ale hipertensiunii arteriale se datorează hipertensiunii *în sine* și cauzei de bază a hipertensiunii arteriale.

Caracteristici clinice datorate hipertensiunii per se

- Majoritatea sunt asimptomatice și hipertensiunea arterială este detectată la examenul de rutină.
- Hipertensiunea arterială acută provoacă cefalee tranzitorie și poliurie.
- Hipertensiunea arterială de lungă durată duce la hipertrofie ventriculară stângă și la un impuls apical puternic.
- Hipertrofie atrială stângă și al patrulea zgomot cardiac.
- Componenta aortică (A₂) a celui de-al doilea zgomot cardiac este accentuată.
- Suflu diastolic precoce foarte scurt.
- Modificări fundamentale (referiți complicații).

Caracteristici clinice datorate cauzelor hipertensiunii arteriale

- Antecedente de consum de alcool sau medicamente precum contraceptive orale, corticosteroizi, AINS, carbenoxolonă sau agenți simpaticomimetici.
- Întârzierea radiofemurală, hipertensiunea la membrele superioare, colateralele în jurul scapulelor și suflul sistolic peste coloana vertebrală sugerează coarctația aortei.
- Atacurile de panică, cefalea paroxistică și palpitațiile sugerează feocromocitom. Stigmatul cutanat ale neurofibromatozei pot sugera, de asemenea, feocromocitom.

- Durerea recurentă de spate, febra nediagnosticată și infecțiile urinare recurente sugerează pielonefrita cronică.
- Rinichi palpabili măriți în boala polichistică de rinichi.
- Bruit peste abdomen în regiunea lombară sugerează stenoza arterei renale.
- Facies și habitus caracteristic în sindromul Cushing.

Complicațiile hipertensiunii arteriale

Complicații ale sistemului nervos central

- Atacuri ischemice tranzitorii
- • Accidentele cerebrale (accidentele vasculare cerebrale) datorate trombozei sau hemoragiilor cerebrale
- Hemoragia subarahnoidiană
- Encefalopatia hipertensivă se caracterizează prin hipertensiune arterială, manifestări neurologice inclusiv tulburări tranzitorii ale vorbirii și vederii, paretezii, convulsii, dezorientare, pierderea cunoștinței și edem papil. Deficitele neurologice sunt de obicei reversibile cu controlul tensiunii arteriale.

Complicații oftalmice

- Retinopatia hipertensivă se caracterizează prin îngroșarea pereților arteriolelor retiniene, îngustarea difuză sau segmentară a coloanelor de sânge, lățimea variabilă a reflexului luminos de la pereții vaselor, ciupirea arterio-venoasă, hemoragiile retiniene, exsudatele moi și dure și edem papile. Retinopatia severă poate provoca defecte ale câmpului vizual și orbire.

Clasificarea retinopatiei hipertensive

- | | |
|-------------|--|
| • Gradul I | Îngustarea arteriolară și creșterea reflexului luminos peste arteriole |
| • Gradul II | Îngustarea arteriolară marcată și ciupirea arteriovenoasă |
| • Grad III | Grad II plus hemoragii în formă de flacără și exsudate moi |
| • Gradul IV | Grad III plus edem papil |

Complicații cardiovasculare

- Boala coronariană (angină și infarct miocardic)
- Insuficiență ventriculară stângă
- Anevrism de aortă
- Disecția aortică

Complicații renale

- Proteinurie
- Insuficiență renală progresivă

Hipertensiune arterială malignă

- Este un sindrom clinic de hipertensiune arterială marcat, cu hemoragii și exsudate retiniene și care include adesea confuzie, cefalee, vărsături, tulburări de vedere și deteriorare a funcțiilor renale.

Când să suspectăm o cauză secundară la un pacient hipertensiv?

- Răspuns slab la terapie (hipertensiune arterială rezistentă)
- Întrutățirea controlului la pacientul anterior stabil
- Presiunea sistolică > 180 mmHg sau presiunea diastolică > 110 mmHg
- Debutul hipertensiunii arteriale la persoanele sub 20 de ani sau peste 50 de ani
- Leziuni hipertensive semnificative ale organelor țintă
- Lipsa antecedentelor familiale de hipertensiune arterială
- Constatări privind istoricul, examenul fizic sau investigațiile de rutină care sugerează o cauză secundară

Investigații**Studii de bază**

- Analiza urinei pentru proteine, sânge și glucoză și examen microscopic pentru ghips sau celule de puroi.
- Ureea și creatinina din sânge (pentru a evalua funcția renală)
- Electroliți serici (pentru hipokaliemie și alcaloză în hiperaldosteronism)
- Glicemia a jeun și postprandială (pentru hiperglicemie)
- Colesterolul seric și trigliceridele
- Calciu seric și acid uric
- Electrocardiograma (pentru hipertrofia ventriculară stângă)
- Radiografie toracică (pentru dimensiunea cardiacă, dovezi de insuficiență cardiacă și dilatație aortică)

Studii secundare

- Feocromocitom - catecolamină urinară 24 de ore, metanefrine și niveluri de VMA
- Sindromul Cushing - Nivelurile plasmatică de cortizol, cortizolul urinar pe 24 de ore și testul de supresie cu dexametazonă
- Stenoza arterei renale - scanare cu radionuclizi cu intrare de captopril (^{99m}Tc acid tehneciu dietileneetriaminepenta acetic - **scanare** DTPA), ecografie Doppler, angiograma CT, angiografia **RMN** și arteriograma renală
- Boala renală polichistică - Ultrasonografie și urogramele intravenoase
- Aldosteronism primar - hipokaliemie, niveluri ridicate de aldosteron și activitate scăzută a reninei plasmatică
- Acromegalie - niveluri de GH și radiografie a craniului
- Hipotiroidismul primar - nivelurile de T_3 , T_4 și **TSH**
- Coarctarea aortei - Radiografia toracică pentru creșterea și cateterizarea coastelor

Tratament

- Ținta pentru tratarea hipertensiunii arteriale este așa cum este menționat în recomandările JNC-8.
- Tratamentul hipertensiunii arteriale poate fi discutat sub trei rubrici:
 - Măsuri generale
 - Terapie cu medicamente antihipertensive
 - Tratamentul cauzei de bază (în hipertensiunea arterială secundară)

Măsuri generale

- Modificările stilului de viață sunt recomandate tuturor pacienților cu hipertensiune arterială și prehipertensiune. O scădere a tensiunii arteriale sistolice de 5 mmHg a fost asociată cu o reducere cu aproximativ 10% a mortalității cauzate de accident vascular cerebral și boli de inimă,
 - Reasigurare
 - Controlul obezității
 - Dietă săracă în sodiu (< 100 mEq sodiu sau < 6 g sare)
 - Alte recomandări dietetice — Dietă bogată în fructe, legume, potasiu și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, cu un conținut scăzut de grăsimi totale și saturate (Dietary Approaches to Stop Hypertension sau DASH plan de alimentație)
 - Fumatul pentru a fi abandonat
 - Consumul de alcool să fie moderat (bărbați nu mai mult de două băuturi alcoolice de 30 ml pe zi și femei nu mai mult de una pe zi)
 - Exerciții aerobice regulate
 - Cursuri de relaxare, meditație și biofeedback

Terapie cu medicamente antihipertensive

Clasă	Droguri	Doza
• Diuretice	• Diuretice tiazidice	12,5-25 mg OD
		125-500 mg OD
		12.5-25 mg OD
	Clortalidonă Clorotiazidă	2.5- 5,0 mg OD
	Hidroclorotiazidă Metolazonă	1,25-2,5 mg OD
	Indapamidă*	

Clasă	Droguri	Doza
• Diuretice de ansă	Furosemid	10-40 mg BID (nu se
	Bumetanida	0,5-1,0 mg BID
	Torasemid sau torsemid	2,5-10mg OD
• Diuretice care economisesc	Amiloride	5-10 mg OD
	Triamteren	215-100 mgOD
• Aldosteron-receptor blocante	Spirolonolactona	25-100 mg OD
	Eplerenonă	50-100 mg OD
• [3-blocante	Propranolol	20-80 mg BID sau TID
	Metoprolol	25-100 mg BID
	Atenolol	25-100 mg OD
	Bisoprolol	2,5-10mgOD
	Nebivolol	5-10 mg OD
• A- și [3-blocante combinate	Carvedilol	6,25-25 mg BID
	Labetalol	100-900 mg BID
• Conversia angiotensinei inhibitori ai enzimelor (ACE).	Captopril	12,5-50 mgTID
	enalapril	2,5-20mgOD sau BID
	Lisinopril	2,5-40 mg OD
	Ramipril	2,5-10mgOD
	Perindopril	2-8 mg OD
	Quinapril	10-80 mg OD
• Receptorul angiotensinei II antagoniști	Losartan	25-50 mg BID
	Candesartan	8-32 mg OD
	Irbesartan	75-300 mg OD
	Valsartan	80-320 mg
	Telmisartan	20-80 mg OD
	Olmesartan	20-40 mg OD
• Inhibitori direcți de renină	Aliskiren	75-300 mg OD
• Blocante ale canalelor de calciu	Nifedipină (SR)	30-60 mgOD
	Verapamil	40-160 mg BID
	Diltiazem	40-160 mg BID
	Diltiazem (SR)	90-360 mg OD
	Amlodipină	2,5-10mgOD
	Felodipină	2,5-10mgOD
	Nicardipină (SR)	60-120 mg BID
• a-blocante	Prazosin	2,5-5,0 mg OD sau BID
	terazosin	1-20 mg OD
	Doxazosin	1-16 mgOD
• Vasodilatatoare directe	Hidralazina	12,5-50 mg BID
	Minoxidil	1,25-40 mg BID
• Blocatori centrali de reclame si altele la nivel central medicamente care acționează	Clonidina	0,1-0,3 mg BID
	a-metildopa	250-1000 mg QID
	rezerpină	0,2-0,5 mg OD
	Moxonidină	0,2-0,3 mg OD sau BID

*Indapamida are o acțiune ușoară diuretică și vasodilatatoare

Diuretice

Diuretice tiazidice

- Mecanism de acțiune - Diureticele tiazidice au influență asupra anhidrazei carbonice și astfel inhibă reabsorbția de bicarbonat de sodiu în tubii proximali. Ele deprimă reabsorbția de sodiu și clor în tubii convoluți distali timpurii. Depleția de potasiu rezultă din secreția redusă de H^+ și livrarea crescută de sodiu și apă în tubii distali.
- Efecte adverse: impotență, hipotensiune posturală, erupții cutanate alergice, depresie medulară, hiperuricemie, hipercalcemie și diabet.
- Util ca agenți de primă linie la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică. Dacă tensiunea arterială nu poate fi controlată cu un diuretic tiazidic, se pot adăuga inhibitori ai ECA, blocați ai receptorilor de angiotensină sau blocante ale canalelor de calciu.

Diuretice de ansă

- Furosemidul sau altele sunt utilizate dacă există insuficiență renală sau când este necesară o excreție mai mare a sodiului.

13 antagoniști ai receptorilor adrenergici (13-blocante)

Utilizări ale /3-Blockers

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Angina pectorală • Infarct miocardic acut și perioada post-infarct miocardic (pentru a preveni reinfarctul) • Glaucom cronic cu unghi deschis • Aritmii cardiace • Hipertensiune arterială • Tireotxicoza • Cardiomiopatie hipertrofică | <ul style="list-style-type: none"> • tetralogia lui Fallot (vrăji cianotice) • Feocromocitom • Anxietate cu simptome somatice • Hipertensiunea portală • Profilaxia migrenei • Tremor esențial |
|---|--|

Contraindicații ale /3-blocantelor

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Boala pulmonară obstructivă cronică și astm • Insuficiență cardiacă • Blocul cardiac | <ul style="list-style-type: none"> • Boala vasculară periferică • Diabetul zaharat (măști simpatice semne de hipoglicemie) |
|--|--|

Propranolol

- Mecanismul de acțiune include efectul simpatolitic, efectul antihipertensiv și ameliorarea anxietății, palpitațiilor și anginei.
- O mare parte a medicamentului este distrusă la prima trecere prin ficat.
- Tratamentul se începe cu 40 mg de două ori pe zi și se crește treptat la 160 mg la 6 ore. Formele cu eliberare lentă se administrează ca o singură doză zilnică.
- Efecte secundare — Tulburări gastrice, bradicardie, insuficiență cardiacă, bronhospasm, oboseală, vise urâte, halucinații, mâini reci și slăbiciune musculară.

Metoprolol și Atenolol

- Antagoniști cardioselectivi 13-1 cu mecanism de acțiune similar cu cel al propranololului. Ei au un efect mai mare asupra receptorilor cardiaci 13-1 decât asupra receptorilor 13-2 (receptorii 13-2 subservește bronhodilatația și vasodilatația).
- Doză - Metoprolol 50 mg de două ori pe zi până la 100 mg de trei ori pe zi și atenolol 50-100 mg o dată pe zi. Preparatele cu eliberare susținută de metoprolol se administrează în doză de 12,5-100 mg OD.
- Ele pot fi utilizate la pacienții hipertensivi care au obstrucție ușoară a căilor respiratorii (BPOC și astm), boli vasculare periferice și diabet de tip 1; totuși este necesară prudență.
- Alte indicații — cardiopatie ischemică și tahicardie supraventriculară.
- Efecte secundare - La fel ca și pentru propranolol, dar în plus provoacă hiperkaliemie.

Labetalol

- Mecanismul de acțiune este același cu cel al propranololului. Acesta are o acțiune antagonistă combinată a receptorilor adrenergici *a și 13*.
Doza - 100-200 mg de două ori pe zi. Efecte secundare - La fel ca și în cazul propranololului.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril și Perindopril)

- Pentru o prezentare detaliată a inhibitorilor ECA, consultați insuficiența cardiacă.
- Indicat ca terapie vasodilatatoare în hipertensiune arterială și insuficiența cardiacă cronică.
- Mecanismul de acțiune include dilatarea arteriolară și venoasă puternică și inhibarea eliberării de aldosteron.
- Contraindicat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 3 mg/dL) și stenoză bilaterală a arterei renale.
- Doză - Începeți cu o doză mică (captopril 6,25 mg și enalapril 2,5 mg) și apoi creșteți treptat.
- Efecte secundare — Tuse, angioedem, hipotensiune posturală, erupții cutanate, discrazii sanguine, neuropatie și diaree.

Vasodilatatoare periferice

- Acționează prin producerea vasodilatației arteriolare și venoase periferice, acționând asupra mușchilor netezi arteriolari sau a mușchilor netezi ai venulelor.
- Medicamentele din această categorie includ hidralazina, prazosinul, diazoxidul, nitroprusiatul de sodiu și minoxidilul.

Blocante ale receptorilor de angiotensină*Mecanismul de acțiune*

- Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) joacă un rol esențial în reglarea homeostatică a tensiunii arteriale.
- Renina catalizează scindarea angiotensinogenului producând angiotensină I.
- Angiotensina II este produsă din angiotensina I prin acțiunea ACE. Este cel mai activ hormon al sistemului renină angiotensină.
- La om au fost identificați doi receptori de angiotensină II: AT₁ și AT₂. La adulți, cele mai multe efecte ale angiotensinei II sunt mediate de receptorul AT₁; funcția AT₂ nu este stabilită.
- Legarea angiotensinei II de AT₁ receptorii pe lângă mediarea principalelor sale efecte biologice, inclusiv vasoconstricția, proliferarea celulară, hipertrofia și secreția de aldosteron, asigură inhibarea prin feedback a eliberării ulterioare de renină de către rinichi.
- Blocanții receptorilor de angiotensină blochează acțiunea angiotensinei II prin blocarea receptorilor AT₁.

Blocante ale receptorilor de angiotensină

- Losartan
- Irbesartan
- Candesartan
- Valsartan
- Telmisartan
- Olmesartan

Efecte secundare

- Mai bine tolerat în comparație cu inhibitorii ECA
- Efectele secundare includ hipotensiune arterială, somnolență și amețeli
- Tusea este rară

Utilizări

- Acești agenți sunt utili în tratamentul hipertensiunii arteriale, infarctului miocardic (pentru a reduce remodelarea miocardică) și a nefropatiei diabetice (pentru a încetini progresia acesteia).

Blocanți ai canalelor de calciu (antagoniști ai calciului)*Utilizări ale blocanților canalelor de calciu*

Angina pectorală/angina Prinzmetal Hipertensiune arterială și
criză hipertensivă Agent antiaritmie

Achalasia cardia
Biliary dyskinesia
Pulmonary hypertension

- Condiții vasospastice periferice, de exemplu boala Raynaud
- Migrenă
- Hemoragie subarahnoidiană (pentru a preveni vasospasmul)
- Cor pulmonale (chronic bronchitis with pulmonary hypertension)
- Congestive cardiac failure
- Valvular diseases—MR and AR

Nifedipină și Verapamil

- Mecanism de acțiune - Acționează asupra membranei celulare în mod selectiv pentru a bloca accesul calciului și pentru a exercita o acțiune inotropă negativă. Acestea măresc aportul miocardic de oxigen, previn spasmul arterelor coronare, măresc fluxul sanguin coronarian și reduc rezistența vasculară periferică.
- Doză - Nifedipină 10-20 mg de trei până la patru ori pe zi și verapamil 180-360 mg/zi în doze divizate.
- Nifedipina cu acțiune scurtă trebuie evitată.

Medicamente cu acțiune centrală

rezerpină

- Antihipertensiv ușor cu acțiune centrală și periferică. Doza - 0,1-0,5 mg pe zi. Efecte secundare — congestie nazală, depresie și parkinsonism.

o metildopa

- Mecanism de acțiune - Atât central, cât și periferic. Doza - 250-500 mg de două sau de trei ori pe zi. Efecte secundare: uscăciunea gurii, sedare, caracteristici extrapiramidale, febră, hepatită și anemie hemolitică.

Clonidina

- Mecanism de acțiune—Numai central. Doza - 0,1-1,0 mg pe zi. Efecte secundare—Uscăciunea gurii, somnolență și hipertensiune arterială de rebound la retragerea bruscă.

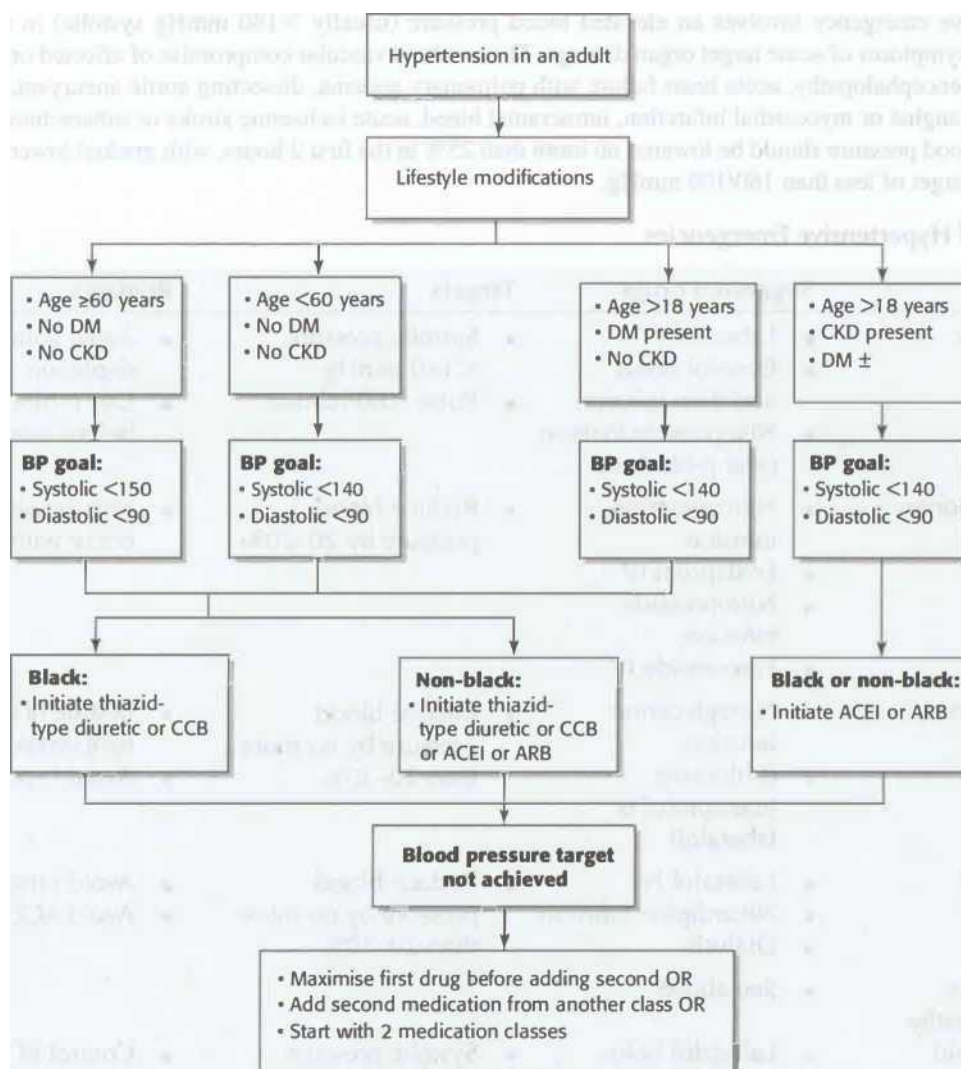
Indicații pentru începerea medicamentelor antihipertensive

- Medicamentele antihipertensive trebuie începute dacă măsurile generale nu ajută la scăderea tensiunii arteriale:
 - La pacienții cu vârsta de 60 de ani sau mai mult, inițiați un tratament farmacologic pentru a scădea TA la tensiunea arterială sistolică (TAS) de 150 mmHg sau mai mare sau tensiunea arterială diastolică (TAD) de 90 mmHg sau mai mare și tratați până la un obiectiv TAS mai mic de 150 mmHg și obiectivul TAD mai mic de 90 mmHg.
 - La pacienții cu vârsta sub 60 de ani, inițierea tratamentului farmacologic dacă TAS > 140 mmHg sau TAD > 90 mmHg. Scopul este de a reduce TAS <140 mm Hg și TAD <90 mm Hg.
 - La pacienții > 18 ani cu boală renală cronică sau diabet, inițierea tratamentului farmacologic dacă TAS > 140 mm Hg sau TAD > 90 mmHg. Scopul este de a reduce TAS <140 mm Hg și TAD <90 mmHg.

Orientări generale privind selecția medicamentelor

- În populația generală non-negru, inclusiv cei cu diabet zaharat, tratamentul antihipertensiv inițial trebuie să includă un diuretic de tip tiazidic, blocant al canalelor de calciu, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al receptorilor de angiotensină.
- În populația generală de culoare, inclusiv cei cu diabet, tratamentul antihipertensiv inițial trebuie să includă un diuretic de tip tiazidic sau un blocant al canalelor de calciu.
- La populația cu vârsta de 18 ani sau peste cu boală renală cronică și hipertensiune arterială (indiferent de rasă și statutul diabetic), tratamentul antihipertensiv inițial trebuie să includă un inhibitor al ECA sau un agent blocant al receptorilor de aldosteron, pentru a îmbunătăți rezultatele renale.
- Dacă obiectivul BP nu este atins în decurs de o lună de tratament, creșteți doza de medicament inițial sau adăugați un al doilea medicament dintr-una din celelalte clase.
- Puncte suplimentare de reținut sunt:
 - 13-blocanțele sunt utile la hipertensivii tineri și cei cu boală cardiacă ischemică.
 - Blocanții canalelor de calciu sunt utili la pacienții care au niveluri scăzute de renină, la pacienții vârstnici care au antecedente de astm bronșic și la cei cu boală vasculară periferică.
 - Inhibitorii ECA ar fi foarte benefici la pacienții care au insuficiență cardiacă congestivă.

Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale



DM - diabet zaharat; CKD- boală cronică de rinichi; CCB - blocant al canalelor de calciu; IECA - inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB - blocant al receptorilor de angiotensină

Q. Discuțați prezentarea clinică și managementul encefalopatiei hipertensive.

- Encefalopatia hipertensivă se caracterizează prin hipertensiune arterială și tulburări neurologice, inclusiv anomalii tranzitorii ale vorbirii sau vederii, parestezie, dezorientare, convulsii, pierderea cunoștinței și edem papil.
- Deficitul neurologic este complet reversibil dacă hipertensiunea este controlată corespunzător.

Tratament

- Scopul inițial al tratamentului este de a reduce rapid presiunea diastolică la aproximativ 100 până la 105 mmHg; acest obiectiv ar trebui atins în decurs de două până la șase ore, cu scăderea inițială maximă a TA care nu depășește 25% din valoarea prezentă. Scăderea prea rapidă a tensiunii arteriale poate provoca ischemie cerebrală, orbire, infarct miocardic sau insuficiență renală.
- Nitroprusiatul de sodiu intravenos (0,3-1,0 μ g/kg/minut) este cel mai eficient medicament. Trebuie folosit cu mare atenție într-o instalație de terapie intensivă.
- Alternativ, se poate utiliza labetalol parenteral (20 mg/minut până la maximum 200 mg), hidralazină (5-10 mg la fiecare 30 minute până la maximum 300 mg) sau nitroglicerină (5-100 μ g/minut sub formă de perfuzie).
- Nu utilizați nifedipină sublinguală, deoarece poate produce o scădere abruptă a tensiunii arteriale, ducând la ischemie miocardică acută sau accident vascular cerebral.
- Repaus la pat, sedare și diuretice.

Î. Discuțați pe scurt despre urgențele hipertensive.

- O urgență hipertensivă implică o tensiune arterială crescută (de obicei > 180 mmHg sistolică) în asociere cu semne și/sau simptome de afectare acută a organului țintă. Compromisul vascular rezultat al organului afectat poate include encefalopatie hipertensivă, insuficiență cardiacă acută cu edem pulmonar, anevrism disecant de aortă, insuficiență renală acută, angină instabilă sau infarct miocardic, sângerare intracraniană, accident vascular cerebral ischemic acut sau hemoragie subarahnoidiană.
- Tratamentul este necesar în termen de 6 ore până la o țintă mai mică de 160/100 mmHg.

Managementul urgențelor hipertensive

Diagnostic	Medicamente sugerate	Ținte	Remarci
• Disecția acută de aortă	<ul style="list-style-type: none"> • Labetalol IV • Bolus de esmolol și apoi perfuzie • Infuzie de nitroprusiat (după p-blocare) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presiune sistolică <140 mmHg Puls <60/minut 	<ul style="list-style-type: none"> • epuizarea volumului • Utilizați p-blocante înaintea vasodilatatoarelor
• Edem pulmonar acut	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzie cu nitroglicerină • Enalaprilat IV • Infuzie de nitroprusiat • Furosemid IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce tensiunea arterială cu 20-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensiunea arterială • poate apărea cu enalaprilat
• Sindrom coronarian acut	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzie nitroglicerină • p-blocante (metoprolol sau labetalol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduceți tensiunea arterială cu cel mult 20-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • Atenție la hipotensiunea în infarctul ventricular drept • Evitați hipotensiunea arterială
• Insuficiență renală acută	<ul style="list-style-type: none"> • Labetalol IV • infuzie de nicardipină 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduceți tensiunea arterială cu cel mult 20-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitați nitroprusiatul • Evitați inhibitorii ECA
• Encefalopatie hipertensivă	<ul style="list-style-type: none"> • Vezi mai sus 		
• Hemoragia subarahnoidiană	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus și perfuzie de labetalol • Bolus și perfuzie de esmolol • infuzie de nicardipină 	<ul style="list-style-type: none"> • Presiune sistolică <160 mmHg sau presiune arterială medie <130 mmHg (pentru a reduce recurența) 	<ul style="list-style-type: none"> • Controlul durerii
• Sângerare intracraniană	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus și perfuzie de labetalol • Infuzie nitroglicerină 	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă este planificată terapia fibrinolitică, tratați dacă >185/110 mmHg În caz contrar, tratați dacă >220/120 mmHg la a treia măsurătoare efectuată la 15 minute 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitați scăderea tensiunii arteriale cu mai mult de 10-15% în 24 de ore

Medicamente utilizate în urgențe hipertensive

Medicament	Doza
------------	------

- Labetalol Bolus: 20 mg IV la fiecare 2 minute sau 40-80 mg la fiecare 10-20 minute până la un total de 300 mg
SAU Perfuzie: 2 mg/minut până la un total de 300 mg
- Esmolol 250-500 μ g/kg timp de 1-3 minute, urmat de 50 μ g/minut; poate fi crescut cu 50 μ g/minut la fiecare 4 minute până la răspuns sau până la 200 μ g/minut. La fiecare 4 minute, se pot administra și doze de încărcare suplimentare

Medicament	Doza
• Nicardipină	5 mg/oră; crește cu 2,5 mg/oră la fiecare 15 minute până la atingerea răspunsului sau 15 mg/oră
• Nitroglicerină	Începeți de la 5 p,g/minut și creșteți cu 5-10 pg/minut la fiecare 3-5 minute până se ajunge la 200 p,g/minut
• Nitroprusiatul	0,3-0,5 pg/kg/minut; crește cu 0,3-0,5 pg/kg/minut la fiecare 3-5 minute până la efectul dorit. Ratele >2 pg/kg/minut pot produce toxicitate cu cianură
• Enalaprilat	1,25 mg timp de 5 minute IV la fiecare 4-6 ore

Q. Discuțați etiologia, patofiziologia, caracteristicile clinice și investigațiile hipertensiunii pulmonare.

Î. Explicați pe scurt despre murmurul Graham Steell.

Definiție

- Hipertensiunea pulmonară este o creștere a presiunii vasculare pulmonare care poate fi cauzată de o creștere izolată a presiunii arteriale pulmonare sau de creșterea atât a presiunii arteriale pulmonare, cât și a presiunii venoase pulmonare.
- În practică, hipertensiunea pulmonară este termenul folosit pentru hipertensiunea arterială pulmonară și este definită ca o presiune medie a arterei pulmonare în repaus mai mare de 25 mmHg.

Etiologie și clasificare (Clasificarea punctului Dana)

- Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)
 - HAP idiopatică
 - ereditare
 - Induse de droguri și toxine (fenfluramină, aminorex, ulei toxic de rapiță, amfetamine)
 - Asociat cu:
 - Boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu, sindromul CREST, sclerodermia, LES, sindromul Sjogren, polimiozita)
 - infecție cu HIV
 - Hipertensiunea portală
 - Boli cardiace congenitale
 - Schistosomiaza
 - Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
- Boală veno-ocluzivă pulmonară (PVOD) și/sau hemangiomatoză capilară pulmonară (PCH)
- Hipertensiune pulmonară din cauza bolii cardiace stângi
 - Disfuncție sistolică a ventriculului stâng
 - Disfuncția diastolică a ventriculului stâng
 - Boala valvulară
 - Obstrucția tractului de intrare/ieșire a inimii stângi congenitale/dobândite și cardiomiopatii congenitale
 - Hipertensiune pulmonară datorată bolilor pulmonare și/sau hipoxiei
 - Boala pulmonară obstructivă cronică
 - Boala pulmonară interstițială
 - Alte boli pulmonare cu model mixt restrictiv și obstructiv
 - Respirație tulburată de somn
 - Tulburări de hipoventilație alveolară
 - Expunerea cronică la altitudine mare
 - Anomalii de dezvoltare
- Hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică (HTEPH)

- Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme multifactoriale neclare
 - Tulburări hematologice: Tulburări mieloproliferative, anemie hemolitică cronică, splenectomie
 - Tulburări sistemice: sarcoidoză, histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans, limfangioleiomiomatoză, neurofibromatoză, vasculită
 - Tulburări metabolice: Boala de depozitare a glicogenului, boala Gaucher, tulburări tiroidiene
 - Altele: obstrucție tumorală, mediastinită fibrozată, insuficiență renală cronică la dializă
-
- În ciroza hepatică, se crede că substanțele din tractul gastrointestinal scapă de căile metabolice hepatice. Ele ajung în circulația pulmonară și provoacă vasoconstricție sau modificări vasculare obliterative, ducând la hipertensiune pulmonară.

Fiziopatologia

- Presiunea sistolică normală a arterei pulmonare în repaus este de 18-25 mmHg, cu o medie de 12-16 mmHg. Această presiune scăzută se datorează suprafeței mari a secțiunii transversale a circulației pulmonare, ceea ce are ca rezultat o rezistență scăzută.
- Hipertensiunea pulmonară rezultă din unul sau ambele dintre următoarele:
 - Creșterea rezistenței vasculare pulmonare
 - Creșterea fluxului sanguin pulmonar
- Pentru o prezentare detaliată a fiziopatologiei, consultați diagrama de flux dată mai târziu.

Caracteristici clinice

Simptomele hipertensiunii pulmonare și consecințele acesteia

- Oboseală, dispnee, sincopă și angină pectorală datorită debitului cardiac redus.
- Hemoptizia este neobișnuită și apare din cauza rupturii vaselor pulmonare destinsse.
- Edem periferic, hepatomegalie sensibilă și presiune venoasă jugulară crescută din cauza insuficienței ventriculare drepte.
- Fenomenul Raynaud apare la aproximativ 2% dintre pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică, dar este mai frecvent la pacienții cu hipertensiune pulmonară legată de boala țesutului conjunctiv.

Semne de hipertensiune pulmonară

Cianoză

- Cianoza periferică datorită debitului cardiac redus și fluxului sanguin cutanat.
- Cianoza centrală apare numai atunci când un foramen oval permeabil permite șuntarea de la dreapta la stânga.

Puls

- Puls de volum scăzut datorită debitului cardiac redus și volumului vascular cerebral ventricular stâng.

Tensiunea arterială

- Presiune îngustă a pulsului datorită debitului cardiac redus și volumului vascular cerebral ventricular stâng.

Vene jugulare

- *Valuri* proeminente .
- Presiunea venoasă jugulară este crescută cu insuficiență ventriculară dreaptă.
- *v* proeminente și coborâre *y rapidă* cu regurgitare tricuspidiană funcțională.

Inspecție și palpare

- Impulsul apical poate fi deplasat indicând hipertrofie și dilatare ventriculară dreaptă.
- Ușurință parasternală stângă vizibilă și palpabilă și pulsații epigastrice indicând hipertrofie ventriculară dreaptă.
- Pulsări vizibile și palpabile în al doilea spațiu intercostal stâng de la o arteră pulmonară dilatăată subiacentă.
- Componenta pulmonară palpabilă (P₂) a celui de-al doilea zgomot cardiac în zona pulmonară.

Semne auscultatorii în hipertensiunea pulmonară

- | | |
|--|---|
| • Sunetul de ejecție pulmonară (ES) | • Suflu sistolic de ejecție pulmonară (ESM) |
| • Al doilea zgomot cardiac anormal (S ₂) | • Suflu pulmonar diastolic precoce (EDM) |
| • Zgomotul al patrulea atrial drept al inimii (S ₄) | • Suflu pansistolic tricuspidian (PSM) |
| • Zgomot al treilea inimă al ventriculului drept (S ₃) | |

Sunetul de ejecție pulmonară (ES)

- Este un sunet ascutit, ascutit, care se aude în sistolă, cel mai bine în zona pulmonară în timpul expirației. Un sunet puternic de ejecție pulmonară poate radia către marginea sternală din stânga jos sau chiar spre apex.
- Rezultă din dilatarea arterei pulmonare.

Al doilea zgomot cardiac anormal (S2)

- Componenta pulmonară puternică (P_2) a celui de-al doilea zgomot cardiac.
- Divizarea îngustă a celui de-al doilea zgomot cardiac (cu insuficiență ventriculară dreaptă și diviziunea se lărgeste).

Zgomotul al patrulea atrial drept al inimii (S4)

- Cel mai bine se aude la marginea sternului din stânga jos și devine mai tare în timpul inspirației.

Zgomot al treilea inimă din ventricul drept (S3)

- Este un sunet de joasă frecvență, cel mai bine auzit la marginea sternului din stânga jos și devine mai puternic în timpul inspirației.
- Acesta este un semn al insuficienței ventriculare drepte.

Murmur sistolic de ejecție pulmonară (ESM)

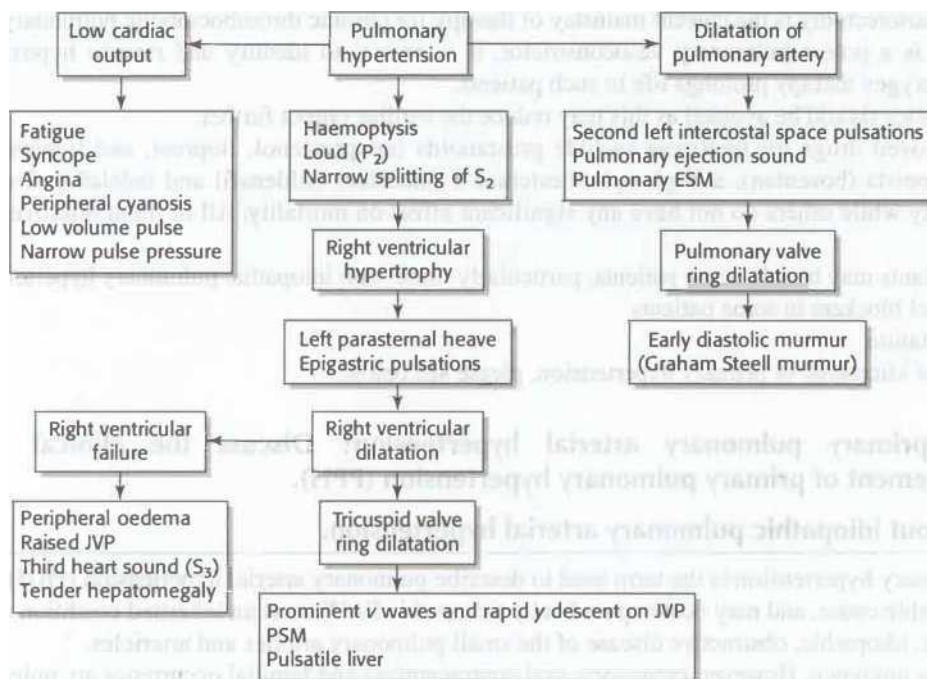
- Acesta este un suflu sistolic de ejecție care se aude cel mai bine în zona pulmonară.
- Rezultă din eiecarea sângelui într-o arteră pulmonară dilatată.

Suflu pulmonar precoce diastolic (suflu Graham Steell)

- Acesta este un suflu diastolic precoce, ascutit, moale, suflant, decrescendo, care începe cu sau imediat după un P_2 puternic. Este de obicei limitată la al doilea și al treilea spațiu intercostal stâng și aproape de stern.
- Suflul rezultă din insuficiența pulmonară secundară dilatației inelului valvei pulmonare.

Murmur pansistolic tricuspidian (PSM)

- **PSM** ascutit cel mai bine auzit la marginea sternală din stânga jos. Suflul crește în intensitate în timpul inspirației active („augmentare inspiratorie” sau semnul lui De-Carvalho).
- Suflul rezultă din insuficiența tricuspidiană funcțională secundară dilatației inelului valvei tricuspidiene în dilatația ventriculului drept.



Fiziopatologia hipertensiunii pulmonare

Investigatii

- Electrocardiogramă
 - Abaterea axei dreapta
 - Mărirea atrială dreaptă
 - Hipertrofia ventriculară dreaptă
- Radiografia toracică
 - Mărirea trunchiului pulmonar și a ramurilor sale principale
 - „Tăierea” periferică a umbrelor vasculare
 - Atriul drept mărit
 - Ventriculul drept mărit
 - Constatări ale unei patologii pulmonare sau cardiace subiacente
- Ecocardiografia este modalitatea cea mai utilă pentru detectarea HT pulmonară și excluderea bolii cardiace de bază. Oferă o estimare a presiunii sistolice a arterei pulmonare, a funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng, a bolii valvulare și detectează șuntul sistemic-pulmonar.
- Alte teste
 - Evaluare cuprinzătoare de laborator pentru a clarifica etiologia. Scopul este de a identifica sau exclude cauzele tratabile.
 - Testele inițiale includ hemoleucograma completă, timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină și profilul hepatic.
 - Autoanticorpi dacă se suspectează o boală vasculară de colagen.
 - ELISA HIV dacă pacientul are factori de risc.
 - Gaze din sângele arterial pentru a exclude hipoxia și acidoza ca factori care contribuie la hipertensiunea pulmonară.
 - Studii de somn dacă se suspectează apneea în somn
 - Teste funcționale pulmonare pentru a stabili obstrucția fluxului de aer sau boala pulmonară restrictivă
 - Tomografia computerizată de înaltă rezoluție a toracelui pentru a exclude boala pulmonară interstițială ocultă
 - CT elicoidal pentru depistarea tromboembolismului pulmonar
 - Scanarea ventilației-perfuzie pentru a diferenția tromboembolismul cronic de hipertensiunea pulmonară primară
 - Cateterizarea inimii drepte la pacienții cu hipertensiune pulmonară inexplicabilă. De asemenea, este necesar să se diagnosticheze HAP, să se evalueze severitatea deteriorării hemodinamice și să se analizeze vasoreactivitatea circulației pulmonare, astfel încât să se identifice pacienții care ar putea beneficia de tratament cu blocante ale canalelor de calciu.

Tratament

- Tratamentul este îndreptat către recunoașterea precoce și tratamentul cauzei de bază.
- Endarterectomia pulmonară este pilonul actual al terapiei pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică.
- Deoarece hipoxia este un vasoconstrictor pulmonar puternic, este esențial să se identifice și să se inverseze hipoxemia. Terapia suplimentară cu oxigen cu debit scăzut prelungeste viața la astfel de pacienți.
- Diureticele excesive trebuie evitate, deoarece acestea pot reduce și mai mult debitul cardiac.
- Medicamentele aprobate în prezent pentru tratament includ prostanoizi (epoprostenol, iloprost și treprostinil), antagoniști ai receptorilor de endotelină (bosentan) și inhibitori ai fosfodiesterazei-5 (sildenafil și tadalafil). În general, prostanoizii reduc mortalitatea, în timp ce alții nu au niciun efect semnificativ asupra mortalității. Toate acestea îmbunătățesc starea clinică a pacienților.
- Anticoagulatele orale pot beneficia de unii pacienți, în special de cei cu hipertensiune pulmonară idiopatică.
- Blocante ale canalelor de calciu la unii pacienți
- Transplantul pulmonar
- Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale idiopatice sau primare, consultați mai jos.

Î. Ce este hipertensiunea arterială pulmonară primară? Discutați despre manifestările clinice și managementul hipertensiunii pulmonare primare (HPP).

Q. Discutați despre hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică.

- Hipertensiunea pulmonară primară este termenul folosit pentru a descrie hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) care apare fără o cauză demonstrabilă și poate apărea sporadic (HAP idiopatică) sau ca o afecțiune moștenită (HAP familială).
- Este o boală intrinsecă, idiopatică, obstructivă a arterelor pulmonare mici și a arteriolelor.
- Etiologia este necunoscută. Cu toate acestea, sarcina, contraceptivele orale și apariția familială sunt demne de remarcat.
- Hipertensiunea pulmonară primară este mai frecventă la femei (raportul dintre femei și bărbați este de 5: 1). Vârsta medie a pacientului este de 20-30 de ani. Moartea apare de obicei în decurs de 5 ani de la debutul simptomelor.

- Din punct de vedere clinic, dispneea, slăbiciunea, oboseala, sincopa indusă de efort și durerea toracică la o femeie tânără, acyanotic, altfel sănătoasă, fără antecedente de boli de inimă sau suflu cardiac sugerează hipertensiune pulmonară primară. Moartea subită este comună.
- Semnele fizice sunt aceleași cu cele ale hipertensiunii pulmonare.
- Până la 40% dintre pacienții cu HAP idiopatică prezintă anomalii serologice, de obicei un anticorp antinuclear cu titru scăzut și model nespecific.
- Alte investigații au fost descrise mai sus.

management

- Restricționați activitățile fizice. Încurajați activitatea fizică precaută, gradată. Activitatea fizică intensă poate precipita sincopa de efort.
- Băile fierbinți sunt descurajate deoarece vasodilatația periferică rezultată poate produce hipotensiune arterială sistemică și sincopă.
- Evitați consumul excesiv de sodiu.
- Utilizarea atentă a diureticelor la pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă și insuficiență tricuspidiană funcțională.
- Oxigen suplimentar dacă saturația de oxigen scade sub 90%.
- Blocanții canalelor de calciu (nifedipină sau verapamil) pot atenua vasoconstricția pulmonară și pot prelungi viața în aproximativ 20% din cazuri. Acestea trebuie administrate numai celor care au răspuns la cateterizarea cardiacă. Cu toate acestea, verapamilul trebuie evitat din cauza efectului său inotrop negativ.
- Epoprostenolul (o prostaciclina) este un vasodilatator puternic cu acțiune scurtă. S-a demonstrat că perfuzia intravenoasă continuă a acestui agent prelungeste viața. Iloprost, o altă prostaciclina a fost, de asemenea, utilizată intravenos sau pe cale nazală.
- Antagoniștii receptorilor de endotelină-I (de exemplu bosentan) și inhibitorii selectivi ai fosfodiesterazei-5 (de exemplu sildenafil) sunt utili la unii pacienți.
- Se recomandă anticoagularea cronică cu warfarină pentru prevenirea trombozei la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară. Se recomandă menținerea unui raport internațional normalizat (INR) de 1,5-2,5.
- Septostomie atrială - crearea unui șunt interatrial de la dreapta la stânga pentru decompresia inimii drepte supraîncărcate de presiune și volum. Poate fi folosit ca procedură paliativă sau ca punte de stabilizare către transplantul pulmonar.
- Răspunsul final este transplantul pulmonar (cu sau fără transplant de inimă).

Q. Discutați factorii de risc, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul trombozei venoase (tromboză venoasă profundă—TVP).

Q. Discutați despre profilaxia trombozei venoase (tromboză venoasă profundă—TVP).

Î. Explicați despre scorul de probabilitate Wells.

- Tromboza venoasă implică formarea unui tromb în partea sistemică sau dreaptă a inimii.
- Tromboza venoasă profundă (TVP) înseamnă formarea de trombi în sistemul venos profund, în special la nivelul extremităților inferioare și pelvisului.

Semnificație

- Trombii venosi se pot emboliza în plămâni, ducând la embolie pulmonară (tromboembolism pulmonar – PTE) și pot provoca infarct pulmonar.
- Riscul embolic este cel mai mare în primele zile (7-10 zile) după formarea trombului.

Locurile comune ale trombozei venoase

- Sistemul venos profund al extremităților inferioare (95% din emboliile pulmonare provin de aici)
- Alte vene sistemice, în special vene pelvine
- Atriul drept, în special la pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă
- Ventriculul drept

Patogeneza

- Cei trei factori care promovează TVP sunt definiți de Virchow:
 - Staza de sânge
 - Anomalii ale peretelui vasului
 - Stare de hipercoagulare

Factori de risc ai trombozei venoase (vezi, de asemenea, secțiunea despre profilaxie)**Biochimic**

- Tulburări cu stări de hipercoagulare (de exemplu, antitrombină deficit, deficit de proteină C, deficit de proteină S, sindrom antifosfolipidic etc.)

Clinic

- Debit cardiac scăzut
- Obezitate, înaintarea în vârstă
- Repaus prelungit la pat, perioada postpartum
- Deshidratare, policitemie
- Proceduri chirurgicale lungi sub GA
- Fracturi sau leziuni ale membrelor inferioare
- Insuficiență ventriculară stângă și dreaptă
- Carcinom, utilizarea de estrogeni

Caracteristicile clinice ale trombozei venoase profunde (TVP)

- Detectarea clinică este dificilă, deoarece TVP este silentioasă în 50% din cazuri.
- Febră de grad scăzut.
- Durere, sensibilitate, căldură și umflare a mușchilor gambei.
- „Semnul lui Homan” este durerea la nivelul gambei la flexia dorsală forțată a piciorului.
- Ulterior, apare cianoză, edem și gangrenă venoasă a membrului afectat.

Ghid de predicție clinică Wells pentru diagnosticul TVP

- Cuantifică probabilitatea de pretestare a TVP.
- Stratifică pacienții în categorii cu risc ridicat, moderat sau scăzut pentru a avea TVP.

Scorul de probabilitate Wells

Parametru clinic	Scor
	+ 1
	+ 1
• Cancer activ (tratament în curs sau în decurs de 6 luni sau paliativ)	+ 1
• Paralizie sau imobilizare recentă gipsată a extremităților inferioare	+ 1
• Recent imobilizat la pat timp de >3 zile sau o intervenție chirurgicală majoră <4 săptămâni	+ 1
• Sensibilitate localizată de-a lungul distribuției sistemului venos profund	+ 1
• Întregul picior este umflat	+ 1 + 1 + 1 + 1
• Umflarea gambei >3 cm comparativ cu piciorul asimptomatic	-2
• Edem cu gropi (mai mare la piciorul simptomatic)	
• TVP anterioară documentată	
• Vene superficiale colaterale (non-varicoase)	
• Diagnostic alternativ (cel puțin la fel de probabil ca TVP)	
Probabilitate mică = scor :s0; probabilitate moderată = scor 1 sau 2; probabilitate mare = scor 2::3	

Complicații

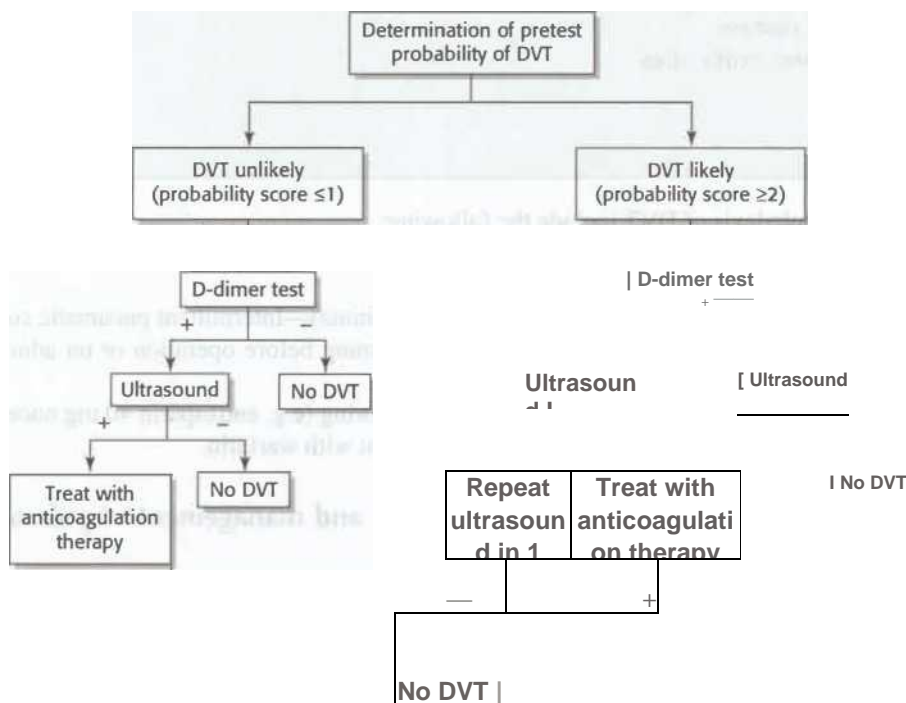
- Gangrenă venoasă
- Embolie pulmonară
- Sindrom post-trombotic (edem, crampe nocturne, claudicație venoasă, pigmentare a pielii, dermatită, ulcerare și durere de-a lungul vieții la nivelul membrelor)

Investigatii

- D-dimerul este crescut (500 ng/ml) la majoritatea pacienților, dar nu este specific. De asemenea, crescut în traumatisme, intervenții chirurgicale recente, hemoragie, cancer, vârstnici, sarcină și sepsis. În TVP, rămâne crescută timp de 7 zile. Rezultatele D-dimerului trebuie utilizate după cum urmează:
 - Un test negativ al dimerului D exclude TVP la pacienții cu risc scăzut până la moderat și un scor Wells 1.
 - Toți pacienții cu un test D-dimer pozitiv și toți pacienții cu un risc moderat până la ridicat de TVP (scor Wells 2::2) necesită un studiu de diagnostic (ecografia Doppler).

- Ultrasonografia Doppler (duplex) este utilă, dar depinde foarte mult de operator. Criteriul major pentru detectarea trombozei venoase este eșecul comprimării lumenului vascular. Absența semnalelor Doppler fazice normale care decurg din modificările fluxului venos oferă dovezi indirecte de ocluzie venoasă.
- Venografia cu contrast ascendent (flebografia) este cea mai bună metodă, dar este rareori efectuată în prezent datorită disponibilității ecografiei Doppler.
- Pletismografia cu impedanță (IPG) detectează cu acuratețe trombii deasupra genunchiului. Cu toate acestea, nu poate face distincția între ocluzia trombotică și compresia extravasculară a venei.
- Metoda radiofibrinogenului este foarte precisă în vena gambei și trombii coapsei. Cu toate acestea, rezultatele pot fi obținute numai după câteva ore de injectare de radiofibrinogen.

Algoritm pentru diagnosticarea TVP



Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP)

- Repaus la pat cu picioarele ridicate la 15 °.
- Fizioterapie la picioare.
- Ciorapii elastici gradați (ciorapi compresivi) trebuie utilizați în mod obișnuit pentru a preveni sindromul post-trombotic, începând cu o lună de la diagnosticarea TVP proximală și continuând cel puțin 1 an după diagnostic.
- Începeți tratamentul cu heparină (ca și în embolia pulmonară) precum și cu warfarină și continuați cu warfarină. În prezent, nu este recomandată nicio doză de încărcare de warfarină. Anticoagularea cu warfarină trebuie menținută timp de 3-6 luni pentru TVP secundară factorilor de risc tranzitori și mai mult de 12 luni pentru TVP recurentă (cu INR între 2,0 și 3,0). Pentru TVP idiopatică, anticoagularea trebuie continuată timp de cel puțin 6 luni, deși terapia de lungă durată poate fi mai benefică.
- Heparinele cu greutate moleculară mică (HBPM) pot fi utilizate în locul heparinei convenționale în perioada inițială. Dovezi consistente demonstrează că HBPM este superioară heparinei nefracționate pentru tratamentul inițial al TVP. Tratamentul ambulatoriu al TVP cu HBPM este sigur și rentabil pentru pacienții selectați cu grijă.
- Tromboliza cu streptokinaza are un rol redus în TVP, deoarece eficacitatea sa în prevenirea emboliei poate să nu fie mai bună decât heparina. Un domeniu în care terapia trombolitică este din ce în ce mai utilizată este atunci când se utilizează terapia litică ghidată de cateter pentru a recanaliza vena în TVP masivă, implicând sistemul femural sau iliac comun.
- Trombectomie (rar).
- Filtre de vena cavă inferioară la pacienții cu TVP acută proximală a piciorului și contraindicație la anticoagulare.
- Se recomandă deambularea timpurie peste repausul inițial la pat, cu excepția cazului în care pacientul are dureri severe sau edem.
- Ciorapii compresivi sunt recomandați, deoarece reduc incidența sindromului post-trombotic

Profilaxie

- Profilaxia este indicată la pacienții cu risc crescut de TVP și embolie pulmonară.

- Fracturi de pelvis sau extremități
- Cei supuși unei intervenții chirurgicale majore abdominale, toracice sau ginecologice
- Boli medicale majore la pacienții internați:
 - Sindromul coronarian acut
 - Insuficiență congestivă acută (**clasele III, IV NYHA**)
 - Cancer activ care necesită terapie
 - Sepsis
 - Boli respiratorii acute (insuficiență respiratorie cu sau fără ventilație mecanică)
 - Boală respiratorie cronică (de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică)
 - Boala inflamatorie intestinală
 - Artrita acută a extremităților inferioare
 - Accident vascular cerebral
 - Paraplegie
 - Obezitatea

- Măsurile utile în profilaxia TVP includ următoarele:
 - Ciorapi elastici gradati.
 - Fizioterapie cu exerciții active pentru picioare.
 - Dispozitive care comprimă vițelul în mod intermitent (de obicei, o dată pe minut) — Compresie pneumatică intermitentă.
 - Heparină subcutanată în doză mică - 5000 de unități la 12 ore, începând înainte de operație sau la internarea în spital, continuată până când pacientul este ambulator.
 - HBPM sunt eficiente în prevenirea TVP și nu necesită monitorizare (de exemplu, enoxaparină 40 mg o dată pe zi).
 - În cazul prezenței unui factor de risc pentru o perioadă prelungită, tratament cu warfarină.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul emboliei pulmonare și infarctului pulmonar.

- Ocluzia arterei pulmonare sau a ramurilor sale de către embolii constituie embolie pulmonară (tromboembolism pulmonar – PTE).
- Infarctul pulmonar este necroza ischemică a țesutului pulmonar în urma ocluziei embolice. Apare doar în mai puțin de 10% din cazurile de embolie pulmonară. Infarctul pulmonar este mai frecvent la pacienții cu o boală cardiacă sau pulmonară subiacentă.

Tipuri

- Embolie pulmonară masivă acută în care embolul se încadrează în artera pulmonară principală (poate duce la moarte).
- Infarct pulmonar de la embolie la artera pulmonară mai mică.
- Embolie pulmonară silențioasă recurentă care duce la hipertensiune pulmonară cronică și insuficiență cardiacă dreaptă cronică.

Consecințele emboliei pulmonare**Consecințele imediate**

- Efectul imediat al emboliei pulmonare este o obstrucție completă sau parțială a fluxului sanguin arterial pulmonar către plămânul distal. Acest lucru are ca rezultat următoarele consecințe:
 - Consecințe respiratorii
 - „Ventilație irosită” rezultată din ocluzia embolică care produce o zonă de plămân care este ventilată, dar nu perfuzată
 - Pierderea surfactantului alveolar care duce la colaps alveolar și atelectazie sinceră
 - Hipoxemie arterială
 - Hemodinamic consecințe
 - Hipertensiune pulmonară acută
 - Insuficiență ventriculară dreaptă acută
 - Infarctul pulmonar
 - Șoc în embolie masivă
 - Severitatea consecințelor hemodinamice depinde de amploarea obstrucției embolice. Cel puțin 50% din suprafața vasculară trebuie să fie obstrucționată pentru creșterea semnificativă a presiunii arteriale pulmonare.

Consecințele târzii

- Marea majoritate a emboliilor pulmonare se rezolvă, în timp ce puțini nu.
- Embolii pulmonari mici „tăcuți” recurenți apar doar cu consecințe târzii, cum ar fi hipertensiunea pulmonară și insuficiența cardiacă dreaptă cronică.

Cauze și factori de risc

- Embolia pulmonară rezultă de obicei din dislocarea trombilor venosi ai venelor profunde ale membrelor inferioare și pelvisului. Rareori, emboliile pot apărea din atrul drept sau din ventriculul drept.
- Cauzele emboliei pulmonare sunt aceleași cu cele ale trombozei venoase (a se vedea tromboza venoasă).
- Factorii de risc (factori predispozanți) ai emboliei pulmonare sunt aceiași cu cei pentru tromboza venoasă (a se vedea tromboza venoasă).
- „Sindromul clasei economice” (sau tromboza călătorului) este o afecțiune rară. Incidența prin diverse studii pare a fi în intervalul 0,25/1.00.000 de pasageri în zboruri mai lungi de 8 ore. Un risc crescut de tromboză nu a fost încă confirmat în zborurile de mai puțin de 4 ore.

Caracteristicile clinice ale emboliei pulmonare și infarctului pulmonar

- Debut brusc de dispnee inexplicabilă
- Disconfort retrosternal din ischemia ventriculului drept
- Sincopă
- Hemoptizie
- Dureri toracice pleuritice și hemoptizie în infarctul pulmonar
- Tahiaritmii supraventriculare
- Debut sau agravare bruscă a insuficienței cardiace congestive
- Deteriorarea bruscă la un pacient cu boală pulmonară obstructivă cronică

Descoperiri fizice

- Este posibil să nu existe constatări fizice anormale.
- O febră de grad scăzut poate apărea în cazul infarctului.
- Cianoza centrală în infarctul pulmonar masiv.
- Frecarea pleurală și un mic revărsat pleural pot fi observate în cazul infarctului pulmonar.
- Tahicardia este cel mai consistent și cel mai important semn fizic.
- Într-o embolie pulmonară masivă pot fi prezente următoarele semne:
 - JVP ridicat cu *valuri* proeminente
 - Lifting parasternal stâng (ventricularul drept).
 - Componenta pulmonară puternică (P_2) a celui de-al doilea zgomot cardiac
 - Divizarea largă a celui de-al doilea zgomot cardiac indicând hipertensiune pulmonară severă și insuficiență ventriculară dreaptă
 - Zgomot al treilea inimă din ventricul drept (RVS₃ sau galop RV)
 - Suflu sistolic de ejecție în zona pulmonară
 - Pot fi prezente dovezi clinice de TVP (se referi la tromboză venoasă)

Sistemul de punctare Wells

- Pentru a determina probabilitatea de embolie pulmonară, se utilizează sistemul de scor Wells.

Scorul parametrului

Simptomele TVP	3
Diagnosticul PE cel mai probabil	3
Ritm cardiac >100/minut	1.5
Imobilizat în ultimele 4 săptămâni	1.5
PE anterior sau TVP	1.5
Hemoptizie	1
Malignitate	1

Probabilitatea clinică de PE: mare dacă scor >6; intermediar dacă scor 2-6; scăzut dacă scorul <2

Diagnostic

- Trebuie luată în considerare posibilitatea emboliei pulmonare dacă un pacient are dureri toracice pleuritice, sincopă, hemoptizie sau dispnee disproporționată cu mărimea revărsatului pleural.

- Leucocitoză polimorfonucleară și creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH) cu infarct pulmonar.
- Electrocardiograma poate arăta tahicardie, modificări ale hipertensiunii pulmonare acute și mărirea ventriculului drept cu efort. Alte anomalii includ fibrilația atrială sau flutterul; o undă S în derivația I, un Q în derivația III și o undă T în inversată derivația III (S_b Q₃ și T₃ model).
- Studiile de gaze din sângele arterial pot evidenția hipoxemie, hipocapnie și alcaloză respiratorie.
- Cel mai bun test de screening este o măsurare a nivelurilor de D-dimer din sânge. Dacă un test sensibil D-dimer este negativ, diagnosticul de embolie este în mod esențial exclus (cu excepția cazului în care pacientul prezintă un risc crescut de PTE din punct de vedere clinic).
- Dacă testul D-dimer este pozitiv, testele suplimentare specifice de diagnostic includ Doppler al picioarelor pentru tromboză venoasă profundă, angiografia pulmonară CT spirală (CT-PA), scanarea perfuziei pulmonare și angiografia pulmonară.
 - O scanare de perfuzie normală exclude un diagnostic de embolie pulmonară semnificativă. Cu toate acestea, o scanare anormală de perfuzie se poate datora unei patologii pulmonare subiacente. O scanare de ventilație-perfuzie este necesară în astfel de cazuri, chiar dacă poate da rezultate ambigue.
 - Scanarea AV/Q utilizează mai puține radiații și contrast. Rezultatele scanării V/Q sunt cel mai adesea date ca probabilitate mare, intermediară sau mică.

Caracteristici radiologice

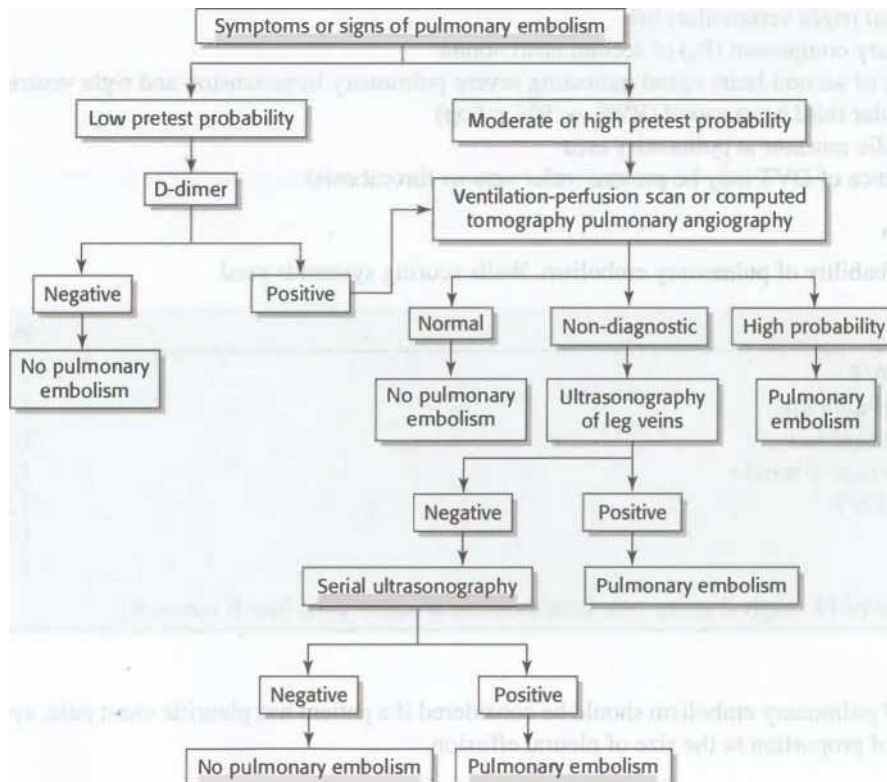
Embolie pulmonară

- Normal
- Radiotransparență crescută în zonele pulmonare din cauza fluxului sanguin diminuat sau absent
- Mici umbre infiltrative datorate atelectaziei
- Ridicarea hemidiafragmului
- Diferența în diametrul arterelor pulmonare și a ramurilor lor principale de ambele părți
- „Oprirea” bruscă a unui vas

Infarctul pulmonar

- Poate fi normal, mai ales în stadiile incipiente
- Umbra parenchimatose, în formă de pană, infiltrativă, înconjurată de pleura (apare de obicei 12-36 de ore mai târziu)
- Mic revărsat pleural

Algoritm pentru diagnosticul emboliei pulmonare



management

Măsuri de sprijin

- Repaus la pat în stadiul acut
- Oxigen și analgezice
- Soluția salină intravenoasă și/sau noradrenalina pot fi necesare pentru a menține presiunea venoasă în embolia masivă

Anticoagulare

- Heparina nefracționată se administrează la o doză inițială de 80 unități/kg intravenos, urmată de întreținere.
- Pentru întreținere, poate fi utilizat oricare dintre următoarele trei regimuri:
 - intravenos continuu
 - intravenos intermitent
 - Subcutanat intermitent
- „Întreținerea intravenoasă continuă” este cea mai populară. Aici, heparina este administrată folosind o pompă de perfuzie cu o rată de 18 unități/kg/oră.
- Terapia cu heparină este monitorizată cu timpul de coagulare (CT) și timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT), care se menține la 1h-2 ori valoarea de control.
- Terapia intravenoasă cu heparină trebuie continuată timp de 5-7 zile.
- Heparina previne formarea suplimentară de tromb și permite sistemului fibrinolitic endogen să lizeze cheagul din arterele pulmonare.
- Heparinele cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină, tinzaparină) s-au dovedit a fi mai eficiente deoarece reduc mortalitatea în comparație cu heparina convențională. De asemenea, nu este necesară monitorizarea pacientului prin efectuarea repetată a APT.
- Enoxaparina poate fi utilizată în doză de 1 mg/kg de două ori pe zi subcutanat.
- O alternativă la heparina cu greutate moleculară mică este fondaparinux.
- Alături de heparină, warfarina orală trebuie începută cu intenția de a menține INR la 2,5-3,0. Acest lucru poate dura 4-5 zile, după care heparina este oprită.
- Anticoagularea se menține cel puțin 6 luni.

Terapia trombolitică

- Se utilizează la pacienții cu embolie majoră cu hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică <90 mmHg).
- Agenții utilizați în prezent pentru tromboliza sunt:
 - Streptokinaza
 - Tenecteplază
 - Activator tisular al plasminogenului (tPA)

Terapie chirurgicală

- Vena cavă inferioară filtrează pentru a preveni emboliile recurente.
- Întreruperea venoasă
- Embolectomia pulmonară (a se lua în considerare la pacienții cu stop cardiac sau hipotensiune arterială refractară).

Profilaxie

- Măsurile profilactice de prevenire a emboliei pulmonare sunt aceleași cu cele pentru tromboza venoasă.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul miocarditei acute.

- Miocardita este definită ca un proces inflamator al miocardului. Poate fi fulminant, acut sau cronic.

Etiologie

- Infecții virale (Coxsackie A și B, adenovirusuri, gripă, HIV, virus dengue, parvovirus B19, hepatită C, virus Epstein-Barr), bacteriene (difterie, *Staph. aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*), protozoare (trpanosomiază, toxoplasmosis), spirochetă (boala Lyme), fungică

- Boli vasculare de collagen Sclerodermie, lupus eritematos sistemic, poliarterita nodoza
- Reacții de hipersensibilitate Medicamente: azitromicină, benzodiazepine, clozapină, cefalosporine, dap sone, gefitinib, litiu, diuretice de ansă, metildopa, AINS, peniciline, fenobarbital, vaccinare împotriva variolei, streptomicina, sulfonamide, toxoid tetanic, tetraciclină, diuretice tiazidice, antidepressive triciclice Altele: venin de albine, venin de viespi, venin de scorpion,
- Diverse Febră reumatică acută, droguri (antracicline), toxine (cocaină, alcool, arsenic), agenți chimici, radiații, sarcoidoză, boala Kawasaki, tirotoxicoză, boala celiacă

Caracteristicile clinice ale miocarditei acute

- Variaza de la modificări ECG asimptomatice la șoc cardiogen.
- Poate avea un prodrom viral de febră, mialgii, simptome respiratorii sau gastroenterită urmate de un debut brusc al colapsului hemodinamic.
- Se poate prezenta cu durere toracică acută. Durerea toracică în miocardita acută poate imita angina tipică și poate fi asociată cu modificări electrocardiografice, inclusiv supradenivelarea segmentului ST.
- Examenul fizic poate fi normal.
- Alte constatări includ:
 - Tahicardie inadecvată
 - Primul zgomot de inimă înăbușit
 - Al treilea zgomot cardiac
 - Suflu de insuficiență mitrală
 - Frecarea pericardică în pericardita asociată
 - Aritmii, inclusiv blocuri de conducere
 - Caracteristicile insuficienței cardiace congestive
- Cauza majoră a morții subite la pacienții cu vârsta sub 40 de ani.

Investigații

- Testele de laborator pot evidenția leucocitoză, VSH crescut sau eozinofilie.
- Creatin kinaza-enzima MB și troponina T pot fi crescute la un număr mic de pacienți. **CK-MB** nu este util în general pentru screening-ul non-invaziv din cauza valorii sale predictive scăzute.
- Electrocardiograma poate prezenta modificări nespecifice ST-T (denivelare sau depresie), blocaje sau aritmii.
- Radiografia toracică poate evidenția cardiomegalie.
- Ecocardiografia este utilă pentru a evalua funcțiile cardiace și pentru a exclude orice anomalie valvulară asociată. Descoperirile clasice includ hipokinezia globală cu sau fără revărsat pericardic.
- Nu se recomandă testarea serologică virală de rutină.
- RMN-ul cu contrast și scintigrafia antimiozină marcată cu indiu sunt teste non-invazive pentru a identifica inflamația miocardică. RMN-ul poate diferenția, de asemenea, miocardita de infarctul miocardic.
- Biopsia endomiocardică poate confirma diagnosticul. PCR ajută la diagnosticarea anumitor agenți patogeni virali din miocard. Cu toate acestea, utilitatea sa este limitată din cauza erorii de eșantionare din infiltratele inflamatorii neregulate și a variabilității interpretării observatorului. Indicațiile includ:
 - Pacienți cu insuficiență cardiacă nou debut (< 2 săptămâni) asociat cu un ventricul stâng normal sau dilatat cu compromis hemodinamic.
 - Pacienți cu insuficiență cardiacă cu debut de la 2 săptămâni până la 3 luni, cu ventricul stâng dilatat, aritmie ventriculară sau blocaj atrioventricular de grad înalt.
 - Pacienți a căror stare nu răspunde la tratament în 1 până la 2 săptămâni.

Complicații

- Aritmii și bloc cardiac
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Pericardită acută
- Progresia spre miocardită cronică
- Progresia către cardiomiopatie cronică dilatată

Istorie naturală

- Curs variabil.
- Miocardita mascată ca infarct miocardic are ca rezultat aproape universal o recuperare completă a stării cardiovasculare la adulții anterior sănătoși.
- Pacienții cu miocardită fulminantă (debut rapid al simptomelor și compromis hemodinamic sever la prezentare) au o rată bună de supraviețuire pe termen lung dacă pacienții supraviețuiesc fazei inițiale.
- Pacienții cu miocardită acută la care dezvoltarea simptomelor este mai prelungită și tabloul clinic mai puțin dramatic au adesea un rezultat mai rău pe termen lung.
- Pacienții care prezintă o funcție ventriculară ușor compromisă (fracția de ejeție a ventriculului stâng de 40-50%) se îmbunătățesc de obicei în câteva săptămâni sau luni.
- Dintre cei care se prezintă cu disfuncție ventriculară stângă mai avansată (LVEF: S35%), 50% vor dezvolta disfuncție ventriculară cronică.

management

- Repaus prelungit la pat în cazurile severe și restrângerea activităților fizice în cazurile mai puțin severe (până când ECG este normal).
- Tratamentul insuficienței cardiace congestive (folosind inhibitori ai ECA, P-blocante și diuretice) și aritmiilor (folosind o m i oda ronă și [3-blocante).
- Antagoniști de aldosteron (eplerenonă sau spironolactonă) la pacienții care nu răspund la tratamentul de mai sus.
- În insuficiență congestivă severă, poate fi necesară administrarea intravenoasă de nitroglicerină sau nitroprusiat de sodiu pentru a reduce presiunile mari de umplere. Dacă fluxul înainte este o problemă, se pot utiliza agenți inotropi (milrinonă și dobutamina).
- Digoxina trebuie utilizată cu prudență și numai în doze mici.
- Anticoagularea în cadrul fibrilației atriale concomitente sau tromboembolismului arterial sau venos.
- Imunosupresoarele (inclusiv steroizi și azatioprină) nu trebuie utilizate în tratamentul de rutină al pacienților cu miocardită. Cu toate acestea, acești agenți sunt foarte utili în tratamentul pacienților cu afectare cardiacă din cauza unei boli autoimune sistemice, sarcoidoză sau reacții de hipersensibilitate. De asemenea, sunt utile în cardiomiopatia cronică dilatată, unde simptomele durează mai mult de 6 luni. Interferonii au fost utilizați la mulți pacienți cu rezultate variabile.
- Dispozitive de asistență ventriculară și pompă cu balon intra-aortic la pacienții refractari care pot oferi o punte pentru transplant sau recuperare.
- Oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO) ca o punte pe termen scurt către transplant sau recuperare, dar de obicei la pacienții cu aritmii ventriculare susținute.

Miocardită virală

- Cea mai frecventă miocardită; Virusul Coxsackie B fiind cel mai comun virus
- Boala anterioară a căilor respiratorii superioare
- Virusul poate fi izolat din scaune, spălături faringiene sau alte fluide corporale
- Titruri în creștere ale anticorpilor specifici din sânge
- Tratament - ca mai sus
- De obicei, o boală autolimitată, dar poate evolua către o formă cronică

Q. Definiți cardiomiopatia. Cum clasificați cardiomiopatiile?

Definiție

- Cardiomiopatiile sunt boli care implică în primul rând miocardul și NU sunt ca urmare a hipertensiunii arteriale, a bolilor cardiace congenitale, valvulelor cardiace, a bolilor coronariene, a bolilor pericardice sau a bolilor pulmonare.
- Termenul de „cardiomiopatie ischemică” este folosit frecvent, dar nu este o cardiomiopatie deoarece afectarea primară este cea a arterelor coronare și nu a miocardului.

Clasificare

- Cardiomiopatiile sunt clasificate în trei grupe majore pe baza anomaliilor de structură și funcție.
- Caracteristicile importante ale celor trei grupuri majore sunt rezumate în caseta de informații de mai jos.

Tastați ^e	Anomalii structurale	Anomalii funcționale	Disfuncție
• Dilatat/congestiv	Mărirea ventriculului	Contrație ventriculară slabă	Disfuncție sistolică
• Restrictiv/obliterativ	Ventricul mic cu „perete rigid”	Afectarea umplerii ventriculare	Disfuncție diastolică
• Hipertrofic	Hipertrofia ventriculului stâng care poate fi generalizată, dar de obicei implică în mod predominant porțiunea superioară a septului interventricular	afectarea umplerii ventriculare; Afectarea ejeției ventriculare stângi din cauza obstrucției tractului de ieșire (în 25%)	Disfuncție predominant diastolică

Î. Care sunt cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile importante și tratamentul cardiomiopatiei dilatative (cardiomiopatie congestivă)?

Caracteristici

- În cardiomiopatia dilatativă există mărirea ventriculului și afectarea contracției ventriculare, afectând adesea ambii ventriculi.

Cauze comune ale cardiomiopatiei dilatate

Inflamator <ul style="list-style-type: none"> Postinfecțios Boli autoimune (LES, scleroză sistemică, dermatomiozită) 	Toxic <ul style="list-style-type: none"> Alcool Cocaină Adriamicină Trastuzumab Ciclofosamidă
Nutrițional <ul style="list-style-type: none"> Deficitul de tiamină Deficitul de seleniu 	Infiltrativ <ul style="list-style-type: none"> Hemocromatoza
Endocrin <ul style="list-style-type: none"> Diabet zaharat Tireotoxicoza Hipotiroidismul 	Neuromuscular <ul style="list-style-type: none"> Distrofii musculare ataxia lui Friedreich Distrofia miotonică
hematologic <ul style="list-style-type: none"> Anemia cu celule falciforme 	Metabolic <ul style="list-style-type: none"> Boala de depozitare a glicogenului
Peripartum	Idiopat
Cardiomiopatie mediată de tahicardie	

Notă: Unele boli pot produce tipuri combinate de cardiomiopatii.

Caracteristici clinice

Simptome

- Simptome ale insuficienței cardiace progresive pe partea stângă și mai târziu pe partea dreaptă
- Moartea subită este frecventă (din cauza aritmiei)
- Simptome de embolizare sistemică a trombilor murale ventriculare stângi sau emboliei pulmonare datorate emboliei trombilor ventriculului drept

Semne

- Presiune îngustă a pulsului și presiune venoasă jugulară crescută
- Cardiomegalie

- Semne ale insuficienței cardiace
- Al treilea și al patrulea zgomot cardiac
- Insuficiență mitrală și/sau tricuspidiană (funcțională)
- Aritmiile sunt foarte frecvente

Investigatii

- Radiografia toracică
 - Mărirea ventriculului stâng sau cardiomegalie generalizată
 - Dovezi de hipertensiune venoasă pulmonară și edem interstițial sau alveolar
- Electrocardiogramă
 - Modificări nespecifice ale undei ST-T
 - Tahicardie sinusală, fibrilație atrială sau alte aritmii
 - Mărirea atrială și ventriculară
- Ecocardiografia poate confirma diagnosticul. Dezvăluie dilatarea ventriculului stâng și/sau drept cu funcție de contracție globală slabă.
- Nivelurile circulante ale BNP sunt crescute.
- Angiografia trebuie efectuată la pacienții în vârstă pentru a exclude CAD.

Tratament

- Evitați efortul intens
- Tratamentul insuficienței cardiace (diuretice, inhibitori ai ECA și p-blocante)
- Alte vasodilatatoare includ nitrații, amlodipina și hidralazina
- Utilizarea antagoniștilor aldosteronului (spironolactonă și eplerenonă)
- Inotropi (digoxină, dopamină și dobutamină) în cazurile severe care nu răspund la alte medicamente
- Anticoagulare pentru prevenirea emboliei
- Prevenirea și tratamentul aritmiilor (medicamente antiaritmice, stimulator cardiac permanent, defibrilator cardioverter implantabil)
- Terapia de resincronizare cardiacă la pacienții care au dovezi de asincronie și care au insuficiență cardiacă de clasa III sau IV NYHA și simptome continue în ciuda terapiei medicale maxime
- Dispozitive de asistență ventriculară stângă
- Transplantul cardiac

Cardiomiopatie alcoolică

- Se dezvoltă la persoanele care consumă cantități mari (>90 g/zi) de alcool pe parcursul mai multor ani
- Prezentare și tratament similar DCM idiopatic
- O altă formă de cardiotoxicitate alcoolică (nu cardiomiopatie) este „sindromul inimii de vacanță” care apare după o exces de alcool. Denumirea provine din faptul că episoadele sunt inițial observate mai frecvent după weekend sau sărbătorile legale, deși la mulți pacienți nu există o astfel de relație. Prezentarea este cu aritmii supraventriculare recurente (în special fibrilație atrială) și ventriculare.

Cardiomiopatie peripartum

- Apare de obicei la femelele multipare după vârsta de 30 de ani. Alți factori de risc includ hipertensiunea arterială, preeclampsia și gestațiile multiple (gemeni sau tripleți).
- Definit ca:
 - Caracteristicile cardiomiopatiei dilatate în ultima lună de sarcină sau în decurs de 6 luni de la naștere
 - Absența unei cauze demonstrabile pentru insuficiența cardiacă
 - Absența bolilor de inimă demonstrabile înainte de ultima lună de sarcină
 - Disfuncție sistolică documentată
- Managementul este similar cu pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Sarcina trebuie evitată, deoarece afecțiunea poate reapare.

Q. Discutați cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul cardiomiopatiei restrictive (cardiomiopatie obliterativă).

Caracteristici

Pereții ventriculari sunt excesiv de rigidi, ceea ce duce la afectarea umplerii ventriculare a diastolei (funcție diastolică anormală). Aceasta duce la presiuni atriale ridicate cu hipertrofie atrială, dilatare și fibrilație atrială mai târziu.

Cauze comune ale bolilor cardiace restrictive**Primar**

- Fibroza endomiocardică
- Boala endomiocardică eozinofilă
- Idiopat

Metabolic

- Boala de stocare a glicogenului
- boala lui Fabry

Infiltrative

- Amyloidosis
- Sarcoidosis
- Neoplasm
- Haemochromatosis

Mediastinal radiation**Caracteristici clinice**

- Caracteristicile clinice sunt similare cu cele ale pericarditei constrictive (vezi mai târziu).
- Intoleranța la efort și dispneea sunt cele mai frecvente simptome.
- Embolia sistemică apare în aproape 25% din cazuri.
- Presiunea venoasă jugulară poate fi crescută cu colapsul diastolic și semnul Kussmaul pozitiv.
- Edem periferic, ascită și ficatul sensibil mărit.
- La majoritatea pacienților există o creștere ușoară a inimii, apexul cardiac este ușor de palpabil și se poate auzi un suflu de insuficiență mitrală (aceste caracteristici nu se observă la pericardita constrictivă).
- Zgomotele inimii sunt blânde.
- Al treilea și al patrulea zgomot cardiac pot fi auzite.

Investigatii

- Electrocardiogramă
 - Modificări nespecifice ale undei ST-T
 - Tensiune joasă
 - Aritmii
- Radiografia toracică evidențiază cardiomegalie ușoară fără nicio calcificare pericardică.
- Ecocardiografia poate confirma diagnosticul. Prezintă pereții ventriculari stângi îngroșați simetric.
- **RMN și CT** cardiac arată de obicei peretele ventriculului stâng îngroșat simetric și volume ventriculare și funcție sistolice normale sau ușor reduce. Acestea ajută la excluderea pericarditei constrictive prin prezentarea pericardului normal (în pericardita constrictivă, CT sau **RMN** pot arăta pericardul îngroșat cu sau fără calcificare).
- Cateterizarea cardiacă arată presiuni de umplere ventriculare crescute cu model tipic de scufundare și platou. Spre deosebire de egalizarea presiunilor diastolice din stânga și din dreapta în pericardita constrictivă, presiunile diastolice din ventricul stâng și drept sunt separabile cu mai mult de 5 mmHg în cardiomiopatia restrictivă din cauza implicării inegale și complianței a doi ventriculi.

Tratament

- În principal simptomatic (utilizarea atentă a diureticelor)
- Anticoagulare cronică
- Excizia endocardului fibrotic (în fibroza endomiocardică)
- Transplantul cardiac

Q. Discutați caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice (HCM).**Q. Prezența pe scurt cardiomiopatia obstructivă hipertrofică (HOCM) și stenoza subaortică hipertrofică idiopatică (IHSS).****Caracteristici**

- Există hipertrofie ventriculară stângă care poate fi generalizată, dar de obicei implică predominant septul interventricular. Porțiunea superioară a septului interventricular este mai hipertrofiată (hipertrofie septală asimetrică - ASH) și poate duce la obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng (în 25%).
- Cazurile cu obstrucție a tractului de ieșire sunt denumite cardiomiopatie obstructivă hipertrofică (HOCM) și cele fără obstrucție ca HCM. Cu toate acestea, deoarece obstrucția este dinamică, termenul HOCM nu este folosit în prezent.
- Rata globală anuală de deces la pacienții cu HCM este estimată la — 1 %/an, în timp ce cea la pacienții cu obstrucție este de — 2%/an.
- Boala este familială și se transmite ca o trăsătură autosomal dominantă.

Caracteristici clinice

- Mulți pacienți sunt asimptomatici.
- Istoricul familial de moarte subită poate fi pozitiv.
- Dispnee, oboseală, angină pectorală (datorită hipertrofiei ventriculare care crește necesarul miocardic de oxigen, în special în timpul efortului), sincopă sau aproape de sincopă.
- Moarte subită în timpul sau după efort fizic.
- Aritmiile sunt frecvente.
- Pulsul carotidian în creștere rapidă („sacadat”).
- Pulsul Bisferiens (două vârfuri sistolice).
- Impulsul apical dublu.
- Al patrulea zgomot puternic al inimii.
- Suflu sistolic de ejecție aspru se aude cel mai bine la marginea sternală din stânga inferioară, precum și la vârf din cauza obstrucției tractului de ieșire al ventriculului stâng. Acest suflu crește în timpul stării în picioare și în timpul manevrei Valsalva (care reduc preîncărcarea ventriculară), dar scade în timpul ghemuirii și prinderea susținută a mâinii (care măresc postsarcina), precum și prin ridicarea picioarelor (care crește preîncărcarea). Această situație este în contrast cu un suflu de stenoză aortică, în care aceste manevre scad intensitatea suflului.
- Suflu pansistolic în zona mitrală din cauza insuficienței mitrale.

Investigații

- Electrocardiograma arată hipertrofie ventriculară stângă și unde Q profunde și largi răspândite.
- Radiografia toracică este normală sau arată o mărire cardiacă ușoară până la moderată.
- Ecocardiografia este diagnostică. Poate prezenta, de asemenea, mișcarea anterioară sistolică a foiței anterioare a valvei mitrale, care contribuie major la obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng și la regurgitarea mitrală însoțitoare.

Tratament

- 13-blocante în angină și sincopă. Tratamentul cu 13-blocante îmbunătățește relaxarea ventriculară, crește timpul de umplere diastolică și reduce susceptibilitatea la aritmii ventriculare și supraventriculare.
- Amiodaronă pentru controlul aritmiilor.
- Blocanții canalelor de calciu care nu au acțiune vasodilatatoare semnificativă sunt, de asemenea, beneficii datorită efectelor lor inotrope și cronotrope negative. Ele nu trebuie utilizate în prezența obstrucției tractului de evacuare a ventriculului stâng.
- Dacă blocantele P singure nu sunt suficiente, disopiramida (care are și un efect inotrop negativ) împreună cu blocantele 13 sunt utile pentru a reduce obstrucția tractului de ieșire.
- Miotomie chirurgicală sau miectomie a septului hipertrofiat.
- Digoxina, diurecticele, nifedipina, nitrati și [3-agoniști trebuie evitate, deoarece cresc obstrucția tractului de ieșire.
- Cardioverter-defibrilator implantabil la pacienții cu risc ridicat (supraviețuitori stop cardiac, tahicardie ventriculară spontană susținută sau nesusținută, antecedente familiale de moarte subită prematură, sincopă inexplicabilă, grosime ventriculară stângă mm și tensiune arterială anormală în timpul efortului).
- Ablajia septală cu alcool este utilizată din ce în ce mai mult.
- Evaluarea membrilor familiei.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul pericarditei acute.

- Pericardita acută este definită ca o boală inflamatorie acută a pericardului.

Etiologie

Cauze comune

- Tuberculoză
- Viral – virusul Coxsackie B, oreion, varicelă, rubeolă
- Sindromul post-infarct miocardic
- Boli ale țesutului conjunctiv - LES, reumatoid artrita, scleroza sistemică
- Infarct miocardic acut
- Idiopatic (majoritate)

mai puțin frecvente

- Febră reumatică
- Uremie
- Boală malignă
- Hipotiroidism
- Secundar la infecții bacteriene (inclusiv pneumonie)
- Traumatisme și post-chirurgicale
- Radioterapia
- Medicamente – Hidralazină, procainamidă, citotoxice, fenitoină, penicilină, anticoagulante

Clasificare

- În funcție de cauza de bază, răspunsul inflamator în pericardită poate produce lichid seros, puroi sau material fibrinos dens.
- Pericardita poate fi clasificată în acută (<6 săptămâni), subacută (6 săptămâni până la 6 luni) sau cronică (>6 luni), în funcție de durată.

Caracteristici clinice

- Durerea pericardică, frecarea pericardică și revărsatul pericardic cu sau fără tamponare cardiacă și pulsus paradoxus (puls paradoxal) sunt manifestările clinice cardinale ale pericarditei acute.
- Prodromul nespecific de febră, stare de rău și durere toracică apare în pericardita virală sau idiopatică.
- Miocardita poate fi asociată cu pericardită. Caracteristicile miocarditei au fost discutate anterior.
- Recidivă în aproximativ 30% cazuri.

Durerea pericardică

- Este în mod caracteristic retrosternal în locație, iradiază către umeri și gât. Radiația către una sau ambele creste musculare trapeze sugerează durere pericardică.
- Durerea poate fi constantă și constrictivă sau agravată de inspirație, tuse și schimbarea poziției corpului („pleuritică”).
- Poate fi ușurată stând în picioare și aplecându-se în față.

Frecarea pericardică

- Frecarea pericardică este un sunet de zgâriere superficial, cel mai bine auzit în stânga sternului, adesea mai bine auzit (mai tare) prin aplicarea unei presiuni ferme cu diafragma.
- De obicei, se aude mai bine cu pacientul stând drept și aplecat în față.
- Frecarea pericardică are un caracter încoace și încoace, piele. Este adesea tranzitorie, dispare și reapărând în mod repetat.
- Frecarea pericardică clasică are trei faze care corespund mișcării inimii în timpul a trei faze ale ciclului cardiac: (i) sistola atrială, (ii) sistola ventriculară și (iii) umplerea ventriculară rapidă în timpul diastolei precoce. Cu toate acestea, unele frecări sunt prezente doar în una (monofazică) sau două (bifazice) componente ale ciclului cardiac.

Efuziune pericardică și tamponada cardiacă

- O prezentare detaliată a manifestărilor clinice ale efuziunii pericardice și tamponadei cardiace este dată mai târziu.

Pulsus Paradoxus

- Pulsus paradoxus (puls paradoxal) se caracterizează prin slăbiciune sau dispariția pulsului arterial în timpul inspirației.

Investigații

- Creștere nespecifică a numărului total de leucocite și VSH
- Enzime cardiace normale (CPK-MB și troponina T), cu excepția cazului în care miocardită asociată este prezentă
- Autoanticorpi dacă bolile țesutului conjunctiv sunt suspectate clinic
- Electrocardiogramă
 - Denivelare larg răspândită a segmentului ST în mai multe derivații (în special derivațiile I, II, aVL, aVF și V₁-V₃), cu concavitatea în sus („fața zâmbitoare”); ST deprimat în aVR și uneori în V₁; deprimarea segmentului PR (Etapa 1).
 - Ulterior, segmentele ST și PR se normalizează (Etapa 2).
 - Undele T devin inversate mai târziu când segmentele ST devin normale (Etapa 3).
 - În stadiul final, ECG devine normal (etapa 4).
 - Tensiunea QRS este redusă cu revărsat pericardic.
 - Altemane electrice în revărsat pericardic mare.

Comparația modificărilor ECG în pericardita acută și infarctul miocardic acut cu supradenivelarea ST

Constatare ECG	Pericardită acută	Denivelare ST acută MI
Forma segmentului ST	• Concav în sus	• Convex în sus
Modificări reciproce ale segmentului ST		• Absent • Prezent
Localizarea modificărilor segmentului ST	• Difuz (cu excepția aVR	și V ₁) •
Depinde de	artera coronară	implicat

Constatarea ECG	Pericardită acută	Denivelarea ST acută
<ul style="list-style-type: none"> • unde Q • Depresia din segmentul PR • Prezența concomitentă a modificărilor ST și T 	<ul style="list-style-type: none"> • Absent • Prezent • Absent (inversarea undei T are loc după ce segmentele ST s-au 	<ul style="list-style-type: none"> • Prezent • Absent • Prezent

- Radiografia toracică
 - Fără efuzie, radiografia toracică este normală.
 - Creșterea rapidă a dimensiunii umbrei cardiace are loc în revărsatul pericardic.
 - Aspectul inimii „în formă de para” sau „sticlă de apă” în efuziunea pericardică.
- Ecocardiografia poate confirma revărsatul pericardic.
- **RMN cardiac** poate fi efectuat pentru a căuta inflamația pericardică și, de asemenea, implicarea miocardului.
- Paracenteza diagnostică în revărsat pericardic (a se vedea mai târziu). Este indicat atunci când pacientul are tamponare sau revărsat mare sau simptomatic în ciuda terapiei medicale, și în cazurile în care pericardita tuberculoasă, purulentă sau neoplazică este foarte suspectată.

Tratament

- Odihna și evitarea activității fizice
- Spitalizarea dacă prezintă caracteristici cu risc ridicat (adică prezența unei etiologii specifice, non-idiopatice, non-virale sau probabilitate mare de complicații):
 - Febra (temperatura >38°C)
 - leucocitoză
 - Revărsat pericardic mare (spațiu fără ecou >20 mm)
 - Tamponadă cardiacă
 - Traumă acută
 - Stare imunodeprimată
 - Anticoagulare orală concomitentă
 - Niveluri crescute de troponine
 - Pericardită recurentă
 - Lipsa răspunsului la AINS după o săptămână de terapie.
- Aspirină 600 mg la 4 ore sau ibuprofen 300-800 mg la 8 ore pentru ameliorarea durerii și reducerea inflamației în pericardita idiopatică sau virală. Poate fi continuat până când durerea și efuziunea pericardică dispar și VSH, CRP se normalizează (de obicei 7-10 zile), urmate de scăderea în următoarele câteva săptămâni.
- Indometacina 25 mg la 8 ore este un medicament antiinflamator mai puternic. Ar trebui evitată la pacienții vârstnici, deoarece poate reduce fluxul în coronare.
- Colchicina (0,5 mg de două ori pe zi) singură sau în plus față de AINS este eficientă pentru atacul inițial și prevenirea recidivelor.
- Corticosteroizi (10-30 mg/zi timp de 2-4 săptămâni) în cazuri selectate (pericardită asociată cu uremie și boli ale țesutului conjunctiv) sau cei care nu răspund la AINS. Aceasta este urmată de o diminuare în următoarele câteva luni. Cu toate acestea, utilizarea corticosteroizilor în etiologia virală este asociată cu un risc crescut de recidivă a pericarditei.
- Tratamentul cauzei de bază.

Q. Discuțați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul efuziunii pericardice.

- Revărsatul pericardic poate fi transudat (hidropericard), exudat, piopericard sau hemopericard.
- Revărsatul pericardic este de obicei asociat cu una sau mai multe manifestări de pericardită (a se vedea mai înainte).
- Cauzele efuziunii pericardice sunt aceleași cu cele ale pericarditei (a se vedea mai înainte).
- Efuziunile care se dezvoltă lent pot fi remarcabil de asimptomatice. Dacă se dezvoltă într-o perioadă scurtă, poate duce la tamponare cardiacă.

Semne clinice

- Impulsul apical poate să nu fie palpabil, dar uneori palpabil bine medial față de marginea stângă a matității cardiace.
- Creșterea toxicității cardiace la percuție.

- Zgomotele inimii sunt slabe sau înăbușite. O frecare pericardică poate fi audibilă sau nu.
- Într-o efuziune mare poate exista o zonă de matitate și respirație tubulară la unghiul scapulei stângi, rezultată din compresia plămânului (semnul Ewart).

Investigații

- Radiografia toracică
 - Siluetă cardiacă mărită
 - Aspect „sticlă de apă” a umbrei inimii
 - Linii de grăsime pericardică lucidă
- Fluoroscopia arată pulsații ventriculare diminuate.
- Electrocardiogramă
 - Alternanțe electrice și complexe QRS de joasă tensiune
 - Poate prezenta semne de pericardită (vezi mai sus)
- Ecocardiografia poate confirma diagnosticul
- Paracenteza diagnostică (pericardiocenteza) și analiza lichidului. Cele mai grave complicații ale pericardiocentezei sunt lacerarea și perforarea miocardului și a vaselor coronare. În plus, pacienții pot prezenta embolism aerian, pneumotorax, aritmii (de obicei bradicardie vasovagală) și puncție a cavității peritoneale sau a viscerelor abdominale. Investigațiile importante asupra lichidului pericardic includ:
 - Număr de celule, proteine, glucoză și LDH pentru a diferenția exsudatele de transudate
 - Proteine >3,0 g/dL (sau raport lichid:ser >0,5)
 - LDH > 200 mg/dL (sau raport ser: lichid > 0,6)
 - Glucoza >două treimi glucoza serică în transudate
 - Numărul de celule albe este mare în boli inflamatorii (bacteriene și reumatologice) și scăzut în mixoedem
 - Colesterolul este ridicat (> 100 mg/dL) în lichidele pericardice bacteriene și maligne
 - Petele Gram și colorarea AFB
 - Citologie pentru celule maligne
 - Adenozin deaminaza (ADA) și interferon- γ în tuberculoză
 - Cultură de micobacterii sau detectarea creșterii radiometrice (de exemplu, BACTEC)
 - Analize PCR pentru tuberculoză și viruși
 - Markerii tumorali (antigen carcinoembrionar și fragment de citokeratină 19)
- Cateterismul cardiac și angiocardiografia sunt rareori necesare
- CT toracic și abdominal pentru a exclude prezența limfadenopatiilor și a maselor

Tratament

- Paracenteza terapeutică cu aspirație de revarsat în cazuri selectate. Se poate face folosind un cateter tip coadă de porc sub ecocardiogramă.
- Medicamente antiinflamatoare cum ar fi aspirina sau indometacina.
- Tratamentul cauzei subiacente.
- În afecțiunile neoplazice care provoacă revărsat recurent, se poate face instilarea intrapericardică a agenților chimioterapeutici.

Î. Dă o scurtă descriere a pericarditei tuberculoase.

- De obicei secundar tuberculozei pulmonare.
- Debut insidios și progresie lentă cu scădere în greutate, febră și oboseală.
- Examenul clinic relevă un revărsat pericardic (a se vedea mai înainte).
- Revărsatul pleural asociat este foarte frecvent.
- Istoria naturală a pericarditei tuberculoase este cea a unui revărsat pericardic cronic cu eventual îngroșare a pericardului, ducând ulterior la pericardită constrictivă.

Investigații

- Radiografia toracică arată o configurație „sticlă de apă” a inimii.
- Ecocardiografia este importantă pentru a confirma revărsatul pericardic. Poate prezenta tamponare cardiacă, calcificare a pericardului sau caracteristici de pericardită constrictivă.

- Diagnosticul este confirmat prin aspirarea lichidului (care este un exudat cu zahăr scăzut și ADA crescut), examen direct și cultură pentru bacili tuberculi și PCR pentru *M. tuberculosis*.
- Alte investigații includ radiografie toracică pentru tuberculoză pulmonară și test cutanat la tuberculină.
- Biopsia pericardică este rareori necesară pentru confirmarea diagnosticului.

Tratament

- Chimioterapia antituberculoasă timp de 6-9 luni.
- Corticosteroizii vor reduce incidența pericarditei constrictive.
- Aspirația terapeutică (rar) pentru ameliorarea simptomelor.
- Pericardiotomia sau pericardiectomia cu balon pot fi necesare într-o etapă ulterioară dacă se dezvoltă pericardită constrictivă.

Q. Discutați cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul tamponadei cardiace.

- Tamponarea cardiacă rezultă din acumularea de lichid în pericard într-o cantitate suficientă pentru a provoca compresia inimii și afectarea umplerii diastolice.
- Cantitatea minimă de lichid necesară pentru tamponare depinde de viteza de acumulare (aproximativ 250 ml în revărsările cu dezvoltare rapidă și mai mult de 2000 ml în revărsările cu dezvoltare lentă).
- Caracteristicile clinice rezultă din scăderea debitului cardiac și congestia venoasă sistemică.

Etiologie

- Revărsat pericardic (a se vedea înainte)
- Hemopericard (anticoagulate, trombolitice, intervenții chirurgicale cardiace recente, catetere permanente și traumatisme toracice)

Caracteristici clinice

- Dispneea și ortopneea
- Disconfort toracic substernal care iradiază spre gât și maxilar
- Durere în cadranul superior drept și edem de pedală în tamponada cardiacă cu evoluție lentă (tamponada subacută)
- tahicardie
- Pulsus paradoxus sau pulsul paradoxal este semnul distinctiv al tamponadei
- Hipotensiune
- Creșterea presiunii venoase jugulare cu coborâre *x proeminentă* , dar absența sau atenuarea coborârii *y*
- Creșterea toxicității cardiace la percuție
- Sunete respiratorii normale
- Sunete slabe ale inimii; frecare pericardică mai puțin frecvente
- Hepatomegalie sensibilă
- JVP crescut, hipotensiunea arterială și zgometele cardiace înfundate constituie triada lui Beck
- Semnul Kussmaul mai puțin frecvent (vezi pericardită constrictivă)

Investigații

- Radiografia toracică arată câmpuri pulmonare clare și silueta cardiacă normală sau mărită, în funcție de rata de acumulare a lichidului pericardic. Acumularea rapidă a unei cantități mici de lichid pericardic este suficientă pentru a produce caracteristici de tamponare (tamponadă acută), dar fără mărire a inimii pe radiografia toracică.
- Pulsațiile cardiace diminuate la fluoroscopie.
- Electrocardiograma poate arăta tahicardie sinusală, scăderea tensiunii QRS, modificări nespecifice ST-T și altermanări electrice (alterarea amplitudinii complexului QRS sau a axei dintre băți).
- Ecocardiografia poate confirma diagnosticul arătând mișcarea oscilantă caracteristică a inimii sau colapsul diastolic al atriului drept, ventriculului drept și atriului stâng.

management

- Pericardiocenteza de urgență.
- La pacienții hipotensivi, extinderea volumului cu soluție salină, sânge, plasmă și dextran poate fi utilizată temporar măsură.

- Ventilația mecanică cu presiune pozitivă trebuie evitată în tamponada acută, deoarece reduce și mai mult umplerea cardiacă.
- Tratamentul cauzei subiacente.

Q. Descrieți pericardita cronică.

- Pericardita cronică (>6 luni) include formele efuzive (inflamatorii sau hidropericardului în insuficiența cardiacă), adezive și constrictive.
- Printre cauzele importante se numără tuberculoza, histoplasmoza, toxoplasmoza, mixoedemul, bolile autoimune și bolile sistemice.
- Simptomele sunt de obicei ușoare (durere în piept, palpitații și oboseală) și sunt legate de gradul de compresie cardiacă și inflamația pericardică.
- Tratamentul include gestionarea cauzei subiacente și pericardiocenteză. Pentru recidive frecvente și simptomatice se poate face pericardiotomie sau pericardiectomie cu balon.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul pericarditei cronice constrictive.

Î. Descrieți pe scurt despre semnul lui Kussmaul.

- Pericardul devine treptat fibrozat, îngroșat și inelastic. Acționează ca o carcasă rigidă, acoperind inima. Interferează cu relaxarea diastolică a inimii și, prin urmare, umplerea ventriculară. Prin urmare, afluxul către inimă este redus și mai mult în timpul inspirației. Rezultatul net este o reducere a debitului cardiac și creșterea presiunii venoase sistemice.

Etiologie

- Tuberculoza (cea mai frecventă)
- Hemopericard și chirurgie cardiacă
- Iradierea mediastinală
- Artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic
- Uremie
- azbestoza
- pericardită acută (rar)
- Malignitate (rar)

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice rezultă din debitul cardiac redus și presiunea venoasă sistemică crescută.
- Slăbiciune, oboseală, scădere în greutate și anorexie.
- Pacientul pare slăbit, cu abdomen protuberant.
- Pulsul este de volum redus și rar poate fi prezent pulsus paradoxus.
- Venele gâtului sunt întinse (engordate) cu o coborâre ascuțită, un jgheab adânc și o ascensiune rapidă până la linia de bază.
- „Semnul lui Kussmaul” poate fi pozitiv. Aceasta este o creștere a înălțimii pulsațiilor venoase jugulare (și, prin urmare, o creștere a presiunii venoase jugulare) în timpul inspirației.
- Poate fi prezentă fibrilația atrială.
- Impulsul apical poate să nu fie palpabil (ușor palpabil la pacienții cu boală cardiacă restrictivă).
- Zgomotele inimii pot fi înfundate.
- Un sunet diastolic timpuriu, „ciocănire pericardică” poate fi auzit (apare la 0,09-0,12 secunde după A2).
- Suflu de insuficiență mitrală nu se aude (poate fi auzit la pacienții cu boli cardiace restrictive).
- Hepatomegalie congestivă.
- Ascita este mai frecventă, precoce și severă decât edemul periferic.
- Se poate dezvolta enteropatia cu pierdere de proteine producând hipoalbuminemie.

Investigații

- Radiografia toracică
 - Dimensiunea inimii este normală sau redusă (mărită la pacienții cu boli cardiace restrictive).

- Calcificarea pericardică (absenta la pacienții cu boli cardiace restrictive), cel mai bine văzută dintr-o vedere laterală și situată peste ventriculul drept și suprafața diafragmatică a inimii.
- Fluoroscopia arată pulsații cardiace reduse.
- Electrocardiograma poate prezenta complexe QRS de joasă tensiune și modificări nespecifice ale undei T. Blocul de ramificație, hipertrofia ventriculară, undele Q patologice și tulburarea conducerii atrioventriculare sunt rareori observate; prezența acestor caracteristici favorizează puternic cardiomiopatia restrictivă.
- Ecocardiografia poate confirma îngroșarea și calcificarea pericardică.
- Imagistica prin rezonanță magnetică poate confirma îngroșarea pericardică.
- Cateterizarea cardiacă la pacienți selectați.
 - Creșterea și aproape egalizarea presiunii diastolice în atriul drept, ventriculul drept și presiunea în pană pulmonară, care corespunde presiunii diastolice a inimii stângi.
 - *Coborâre* rapidă în presiunea venoasă jugulară și platou în timpul cateterizării inimii drepte (semn rădăcină pătrată).
 - Variație respiratorie în umplerea ventriculilor stâng și drept (nu este prezentă la pacienții cu cardiomiopatie restrictivă).

Tratament

- Pericardiectomia (resecția pericardului) este singurul tratament definitiv.

Î. Enumerați bolile cardiace congenitale frecvente observate la adulți.

Boli cardiace congenitale cianotice

- Defect de sept ventricular
- Defect septal atrial
- Ductus arteriosus patent
- Stenoza pulmonară
- Stenoza aortică
- Coarctația aortei

Boli cardiace congenitale cianotice

- Tetralogia Fallot
- Transpunerea arterelor mari

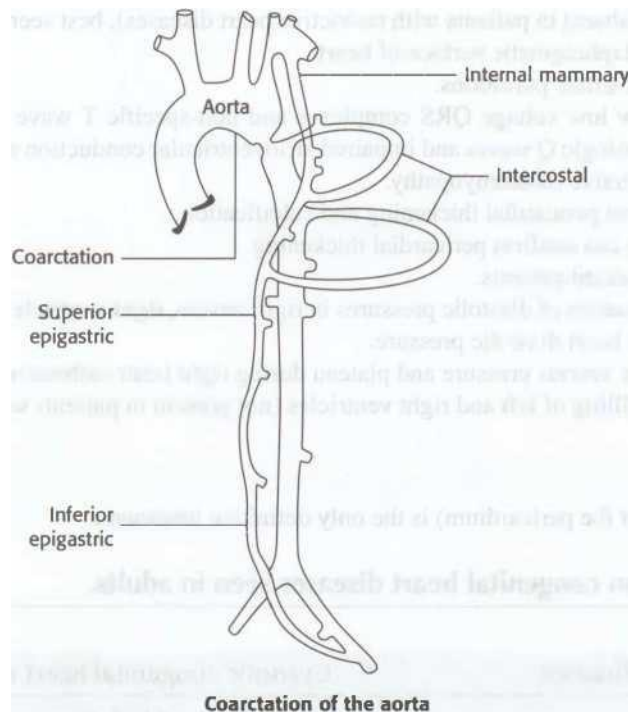
Q. Discutați caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul coarctației aortei (COA).

Î. Explicați pe scurt despre semnul Suzman și întârzierea radiofemurală.

- Coarctația aortei (COA) este o îngustare a lumenului aortei. Poate apărea oriunde, de la partea distală a arcului aortei până la bifurcarea aortei abdominale, dar este de obicei localizată imediat sub originea arterei subclaviei stângi.

Caracteristici clinice

- Mai frecvent la bărbați. Asociat frecvent cu valva aortică bicuspidiană (în 70%), anevrismele Berry în cercul lui Willis (10%) și sindromul Turner. Alte leziuni asociate includ defectul septului ventricular și canalul arterial permeabil.
- Diagnosticat frecvent în timpul examinării pentru hipertensiune arterială la adulți.
- Simptomele minore includ dureri de cap și epistaxis (din cauza hipertensiunii arteriale) și oboseală sau claudicație a picioarelor (din cauza scăderii circulației în partea inferioară a corpului).
- Simptomele majore sunt simptomele legate de patru complicații majore:
 - Insuficiență cardiacă congestivă
 - Endocardita infecțioasă
 - Hemoragie cerebrală datorată rupturii anevrismului Berry
 - Ruptura sau disecția aortei
- Episoadele recurente de hematemă și melaena sunt prevestitoare ale rupturii iminente.
- Majoritatea pacienților cu coarctație semnificativă care nu sunt supuși unei intervenții chirurgicale mor înainte de vârsta de 40 de ani din cauza complicațiilor.



Semne

- Segmentul inferior al corpului poate fi subdezvoltat
- Hipertensiune arterială la membrele superioare cu presiune scăzută sau normală la membrele inferioare (diferență >20 mmHg)
- Pulsuri femurale slabe și întârziate (întârziere radiofemorală)
- Pulsații proeminente la nivelul gâtului
- „Semnul Suzman” este artere colaterale dilatate, sinuoase, pulsatile, observate în jurul scapulelor și regiunile intercostale din spate. Se vede mai bine cu pacientul aplecat înainte și mâinile atârând în jos
- Artere retiniene în formă de „șurub de plută”.
- Impulsul apical puternic
- Sunetul de ejeție aortică dacă este asociat cu valva aortică bicuspidă

Suflu în coarctația aortei (COA)

- Suflu sistolic de ejeție (ESM) peste coloana vertebrală de la coarctație în sine
- Suflu sistolic sau continuu peste peretele toracic lateral, care decurg din colaterale
- Suflu sistolic de ejeție sau suflu diastolic precoce (din insuficiență aortică) în zona aortică, din valva aortică bicuspidă asociată

Investigatii

- Electrocardiografia, ecocardiografia, studiile radiologice și angiografia pot confirma diagnosticul.

Caracteristicile radiologice ale coarctației aortei

- „Cristarea coastelor” sau „semnul Dock” este creșterea suprafețelor inferioare ale coastelor posterioare, extinzându-se de la a treia la a noua coastă. Poate fi unilateral sau bilateral și se observă numai după vârsta de 6 ani. Apare din cauza colateralelor dilatate care presează pe partea inferioară a coastelor
- „Dilatația poststenotică” este dilatarea aortei distal de coarctație
- „semnul 3” este o combinație de aortă pre-stenotică dilatată și artera subclaviană stângă deasupra, segment stenozat, coarct în mijloc și aortă poststenotică dilatată dedesubt
- „Semnul E” este văzut în vedere laterală pe o rândunică de bariu. Aceasta rezultă din dilatarea aortei prestenotice și a arterei subclaviei stângi și a aortei poststenotice dilatate care indentează esofagul umplut cu bariu

- CT și RMN pentru a vedea anevrismul și coarctația de aortă.
- Cateterizare cardiacă pentru evaluarea leziunilor cardiace asociate.

Complicații

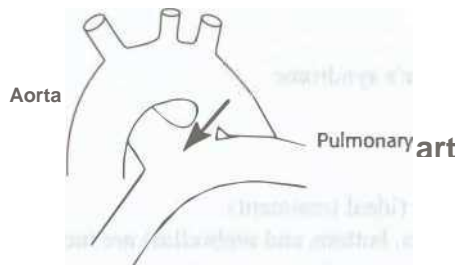
- Hipertensiune arterială
- Insuficiență ventriculară stângă
- Anevriism cerebral și hemoragie
- Disecția aortică și ruptura de aortă
- Endocardită infecțioasă la locul coarctației, valva aortică bicuspidă sau canalele colaterale
- Leziuni renale persistente dacă intervenția chirurgicală este întârziată

Tratament

- Tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace congestive. Evitați inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină II, deoarece aceștia pot duce la perfuzie inadecvată la nivelul corpului inferior și pot precipita insuficiența renală.
- Corecție chirurgicală (hipertensiunea persistă la mulți pacienți chiar și după operație).
- Stent endovascular pentru coarctația izolată a aortei (fără alte leziuni cardiace).

Q. Discutați pe scurt despre hemodinamica, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și gestionarea ductusului arteriosus persistent (ductus arteriosus patent—PDA).

Î. Oferiți o scurtă descriere a cianozei diferențiale.



Persistent ductus

- Ductus arteriosus este un vas care duce de la bifurcația arterei pulmonare la aorta chiar distal și opus originii arterei subclaviei stângi. Acesta este funcțional la făt și deviază sângele desaturat din artera pulmonară principală în aorta descendentă și placentă pentru oxigen. Se închide la naștere din cauza scăderii postnatale a nivelului circulant de prostaglandine E2, precum și a creșterii tensiunii sistemice de oxigen.
- Persistența permeabilității acesteia este cunoscută sub numele de ductus arteriosus patent (PDA).
- Incidență mai mare la nou-născuții prematuri și la cei născuți la mare altitudine.
- Rubeola maternă în primul trimestru predispune la ductus arteriosus persistent.

Hemodinamica

- Deoarece presiunea în aortă este mai mare decât în artera pulmonară (atât în timpul sistolei, cât și în timpul diastolei) va exista un flux continuu de sânge de la aortă la artera pulmonară (shunt L — R) atât în sistolă, cât și în diastolă. Când se dezvoltă hipertensiunea pulmonară, acest flux sanguin se diminuează inițial în diastolă. Mai târziu, odată cu dezvoltarea sindromului Eisenmenger (vezi mai târziu), fluxul sanguin este inversat (shunt R — L). Acum, sângele curge din artera pulmonară în aortă (adică inversarea șuntului).

Caracteristici clinice

- Mai frecvent la femele.
- Întârzierea creșterii și dezvoltării la copii.
- Dispnee.
- Puls în colaps.
- Beat-ul Apex este deplasat în jos și în afară și are un caracter hiperdinamic.

- Fior continuu la marginea sternală din stânga sus.
- Primul zgomot cardiac este puternic (din cauza componentei mitrale puternice).
- „Suflu de mașinărie” continuu cu accentuare sistolică tardivă la marginea sternală stângă sus. În acest murmur se aud mai multe clicuri de ejectare. Ar trebui să fie diferențiat de suflu „încoace și încolo”, care este o combinație între un suflu sistolic de ejecție și un suflu decrescend diastolic precoce (de exemplu stenoză și insuficiență aortică). Există un decalaj clar între sfârșitul suflului de ejecție și al doilea zgomot al inimii în murmurul „încoace și încolo”.
- Zgomot al treilea al inimii ventriculare stângi și un suflu de flux diastolic mediu la vârful cu șunt mare L-') R.
- Odată cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare se dezvoltă semne de hipertensiune pulmonară.
- Odată cu dezvoltarea sindromului Eisenmenger, se dezvoltă reversurile de șunt ($R > L$) și se dezvoltă cianoză centrală și bătăi. Cianoză și bătăia se dezvoltă numai la membrele inferioare, dar nu și la cele superioare (cianoză diferențială). Suflul continuu devine mai liniștit, limitat la sistolă și mai târziu dispare.

Investigatii

- Radiografie toracică, electrocardiogramă, ecocardiografie și, dacă este necesar, cateterism cardiac.
- Electrocardiograma arată frecvent mărirea atriului stâng. Altele includ caracteristici ale hipertrofiei ventriculare stângi și hipertrofiei biventriculare.
- Radiografia toracică arată marcaje vasculare crescute (câmpuri pletorice) împreună cu atriul și ventriculul stâng mărit.
- Ecocardiograma și Doppler color arată PDA, precum și cantitatea de flux sanguin prin canalul arterios.

Complicații

- Insuficiență cardiacă
- Endocardita infecțioasă
- Embolism paradoxal
- Hipertensiunea pulmonară și sindromul Eisenmenger
- Ruptura canalului

management

- Ligatura chirurgicală sau diviziunea canalului (tratament ideal)
- Dispozitivele de ocluzie transcater (de exemplu bobine, butoane și umbrele) sunt din ce în ce mai utilizate.
- Închidere clip toracoscopic asistată video
- La copiii prematuri se poate încerca o „închidere medicală” a canalului folosind indometacină (inhibă sinteza prostaglandinelor). Cu toate acestea, poate produce enterocolită necrozantă și insuficiență renală. Sa constatat că utilizarea ibuprofenului este la fel de eficientă ca și indometacina, cu o incidență mai mică a efectelor adverse. Acestea sunt rareori eficiente la bebelușii la termen.

Î. Ce este cianoză diferențială inversată?

- Cianozele membrelor superioare o depășesc pe cele ale membrelor inferioare.
- Văzut în transpunerea arterelor mari (sângele din ventriculul drept ejectat în aortă ajunge la membrele superioare și cap, sângele din ventriculul stâng este ejectat în artera pulmonară și ajunge la membrele inferioare prin PDA).

Q. Discutați pe scurt despre hemodinamica, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul - defectului septal atrial (ASD).

Î. Explicați pe scurt despre sindromul Lutembacher.

Î. Ce se înțelege prin foramen oval patent?

Tipuri

- Defectul septului atrial (ASD) este un defect al septului interatrial. În funcție de localizarea defectului, acesta poate fi clasificat în trei tipuri:
 - Tipul Ostium secundum (cel mai comun) care implică fosa ovalis din mijlocul septului regiune. 20% din aceste cazuri sunt asociate cu prolapsul valvei mitrale. Acest lucru nu trebuie confundat cu foramen oval permeabil care este o variantă normală și nu un sept adevărat defect.
 - Tip Ostium primum (rar) — Apare lângă valvele AV. Valvele AV pot fi, de asemenea, deformate (defecte ale septului AV sau defecte ale canalului AV sau defecte ale pernei endocardice).

- Tip sinus venos (rar) — Apare sus în septul atrial, lângă intrarea în vena cavă superioară și este aproape întotdeauna asociat cu întoarcerea venoasă pulmonară anormală parțială (la SVC sau atriul drept).
- Sindromul Lutembacher este o combinație rară de TSA și stenoză mitrală reumatică.

Patent Foramen Oval

- Foramen oval permeabil poate fi observat la >25% din populația adultă și este hemodinamic nesemnificativ.
- De obicei asimptomatic, dar este asociat cu embolii paradoxale și incidența crescută a accidentului vascular cerebral embolic.
- Alte complicații includ sindromul de decompresie, sindromul ortodeoxie-platypnee (dispnee și desaturare arterială induse de postura verticală și ameliorată prin decubit) și embolie periferică.
- Un foramen oval permeabil detectat întâmplător nu necesită în general urmărire sau tratament. Dacă a apărut un accident vascular cerebral embolic și este probabil cauzat de formaen ovale patent, opțiunile sunt terapia medicală cu agenți antiplachetari sau anticoagulare și închiderea chirurgicală sau percutanată a defectului.

Hemodinamica

- În ASD sângele este shuntat de la atriul stâng la atriul drept și apoi la ventriculul drept. Debitul ventricular drept și, prin urmare, fluxul sanguin pulmonar este semnificativ crescut. Aceasta duce la mărirea progresivă a atriului drept, a ventrului drept și a arterelor pulmonare. În cele din urmă, apare hipertensiunea pulmonară cu inversarea șuntului (șuntul R — L).

Caracteristici clinice

- Cea mai frecventă boală cardiacă congenitală observată la adulți. Mai frecvent la femele
- Mulți sunt asimptomatici și diagnosticați la o examinare de rutină
- Palpitații și oboseală
- Infecții respiratorii recurente
- Creștere și dezvoltare întârziate
- Dispneea, insuficiența cardiacă și aritmiile precum fibrilația atrială apar târziu în cursul bolii
- Ocazional, o embolie paradoxală

Semne

- Precordiu hiperdinamic
- Pulsații ale arterei pulmonare vizibile și palpabile în al doilea spațiu intercostal stâng
- Left parasternal heave
- Fier sistolic în zona pulmonară (mai puțin frecvente)
- S₁ este puternic (datorită componentei tricuspide accentuate a primului sunet)
- Al doilea zgomot cardiac este larg divizat și fixat în raport cu respirația
 - „Divizat pe scară largă”, deoarece închiderea valvei pulmonare este întârziată de volumul mai mare de sânge care urmează să fie ejectat de ventriculul drept.
 - „Diviziunea fixă” deoarece volumul de sânge ejectat prin valva pulmonară este același în inspirație și expirație.
- Suflu sistolic de ejeție peste zona pulmonară din cauza fluxului crescut prin valva pulmonară.
- Suflu diastolic mijlociu (murmur de curgere) peste zona tricuspidiană datorită debitului crescut prin valva tricuspidiană.
- Un suflu pansistolic de regurgitare tricuspidiană produs de dilatarea ventriculului drept.
- Un suflu pansistolic de insuficiență mitrală este caracteristic pentru primum ASD.
- Nu apare niciun murmur audibil secundar curgerii prin ASD.
- Odată cu debutul hipertensiunii pulmonare se dezvoltă semne de hipertensiune pulmonară.
- Odată cu dezvoltarea sindromului Eisenmenger, se dezvoltă cianoza centrală și clubbingul digital. Atât suflul pulmonar cât și cel tricuspidian scad în intensitate și mai târziu dispar. Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare și inversarea șuntului (sindromul Eisenmenger) sunt evenimente tardive în TSA (de obicei până la a treia și a patra decadă de viață).

Investigații

- Radiografie toracică, electrocardiogramă, ecocardiografie și, dacă este necesar, cateterism cardiac.
- Radiografia toracică evidențiază o arteră pulmonară proeminentă și marcaje vasculare pulmonare crescute sau pletoră pulmonară (observată în toate șunturile L-R). Cardiomegalia poate apărea din cauza mării ventriculului drept. Este caracteristică o mică articulație aortică, care apare din cauza debitului cardiac sistemic cronic scăzut.
- Electrocardiograma arată mărirea atriului drept (*P* pulmonale), hipertrofie ușoară a ventriculului drept, deviația axei drepte și modelul rSR' (bloc de ramură dreaptă) în derivațiile toracice drepte în ASD ostium secundum. În ostium

primum ASD, ECG arată intervalul PR prelungit și deviația axei stânga cu bloc de ramură dreaptă. În tipul sinus venos de ASD unele P inversate sunt văzute în derivațiile inferioare.

- Ecocardiograma dezvăluie ventricul drept mărit cu mișcare paradoxală a septului, deosebit de bine demonstrată pe ecocardiograma în modul M. Prin ecocardiogramă bidimensională defectul poate fi vizualizat clar.
- **RMN-ul** cardiac poate fi util și poate oferi același tip de informații pe care le poate oferi ecocardiografia. Oferă evaluarea dimensiunii și funcției ventriculului drept.
- Cateterismul cardiac este rareori necesar; majoritatea cateterizărilor se fac cu intenția de a închide defectul percutanat. La pacienții selecți, angiografia se face pentru a delimita anomaliile asociate care nu sunt evidențiate de imagistica neinvazivă. Când se efectuează cateterizarea, se observă o creștere a saturației de oxigen la nivelul atriului drept.

Complicații

- Insuficiență cardiacă congestivă (la nou-născuți)
- Embolie paradoxală (cu șunt de la dreapta la stânga)
- Fibrilație atrială
- Hipertensiune pulmonară (târzie)
- sindromul Eisenmenger (foarte târziu)
- Endocardită infecțioasă (extrem de rară)

management

- Tratatamentul prompt al infecțiilor respiratorii.
- Închiderea chirurgicală a defectului la pacienții cu vârsta peste 3 ani, cu condiția să nu existe semne de hipertensiune pulmonară și debitul pulmonar cu 50% mai mare decât debitul sanguin sistemic ($Q_p:Q_s > 1,5/1$).
- Un ocluder septal transcater percutan poate fi utilizat ca alternativă la închiderea chirurgicală pentru pacienții cu TSA de tip ostium secundum.
- ASD necorectat nu necesită profilaxie cu antibiotice pentru endocardită decât dacă sunt prezente alte afecțiuni cu risc ridicat (vezi „endocardită infecțioasă”).

Q. Discutați pe scurt despre hemodinamica, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și managementul - defectului septal ventricular congenital (VSD).

Î. Discutați pe scurt despre Maladie de Roger.

- Septul interventricular are o porțiune membranoasă și una musculară. VSD implică un defect al septului interventricular. Majoritatea VSD-urilor sunt „perimembranoase”, adică la joncțiunea porțiunilor membranoase și musculare. Defectul muscular este mai puțin frecvent.
- Poate fi asociat cu ASD, PDA sau stenoză pulmonară.
- Maladie de Roger — VSD mici în porțiune musculară, care se prezintă la copiii mai mari ca un suflu pansistolic puternic, fără alte modificări hemodinamice. Astfel de defecte se închid de obicei spontan.

Hemodinamica

- Sângele curge din ventriculul stâng în ventriculul drept și apoi în artera pulmonară. Acest lucru duce în cele din urmă la o supraîncărcare de volum a ventriculilor dacă șuntul este mare. Hipertensiunea pulmonară și inversarea șuntului apar într-o etapă ulterioară.

Caracteristici clinice

- Cea mai frecventă boală cardiacă congenitală la grupa de vârstă pediatrică. Detectat din cauza prezenței unui suflu la examinarea de rutină.
- Caracteristicile clinice depind de dimensiunea defectului și de amploarea șuntului.
- Infecții respiratorii recurente.
- Eșecul de a prospera.
- Insuficiență cardiacă congestivă.
- Precordiu hiperdinamic.
- Bătăia Apex este deplasată în jos și în afara și are un caracter hiperdinamic.
- Fier sistolic la al treilea sau al patrulea spațiu intercostal stâng.
- Componenta pulmonară a sunetului secundar normală sau crescută, în funcție de gradul de creștere a presiunii arteriale pulmonare.

- Suflu pansistolic aspru, cel mai bine auzit la al treilea sau al patrulea spațiu intercostal stâng, dar care iradiază pe tot precordiul. Nu există o relație consistentă între intensitatea murmurului și dimensiunea defectului. Dacă defectul este muscular, suflul se poate opri cu mult înainte de S₂ deoarece defectul scade în dimensiune sau se obliterează în partea ulterioară a sistolei.
- Zgomotul al treilea al inimii ventriculare stângi și un suflu diastolic mijlociu (suflu de flux) la vârful din cauza creșterii fluxului prin valva mitrală. Indică raportul fluxului sanguin pulmonar:sistemul c (Qp:Qs) >2:1.
- Incidența aritmiilor ventriculare a crescut în VSD.
- Odată cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, apar semne de hipertensiune pulmonară. Mai târziu, odată cu inversarea șuntului (sindromul Eisenmenger), murmurul VSD dispare și apar cianoza centrală și bătăi de bătaie.

Investigații

- Radiografie toracică, electrocardiografie, ecocardiografie și, dacă este necesar, cateterizare cardiacă.
- Radiografia toracică arată cardiomegalie și marcaje vasculare pulmonare crescute dacă șuntul este mare. Se poate observa, de asemenea, mărirea atrială stângă.
- Electrocardiograma poate fi normală în defecte mici sau poate prezenta dovezi de hipertrofie ventriculară stângă în defectele mici până la moderate, în timp ce poate prezenta hipertrofie biventriculară sau ventriculară dreaptă în defectele moderate până la mari. Pot fi observate și caracteristici ale mării atriului stâng. O altă constatare comună este prezența defectului de conducere intraventriculară sau a blocului de ramură dreaptă.
- Ecocardiografie pentru a evalua locația și dimensiunea VSD, precum și fluxul de sânge prin acesta. De asemenea, poate defini leziunile cardiace asociate.
- Cateterizare cardiacă pentru a evalua rezistența vasculară pulmonară în VSD complicată.

Complicații

- Insuficiență cardiacă congestivă
- Hipertensiune pulmonară
- sindromul Eisenmenger
- Obstrucția tractului de ieșire a ventriculului drept
- Regurgitare aortică
- Endocardită infecțioasă (rar)

Istorie naturală

- Închidere spontană în aproximativ 40% cazuri.
- În plus, 25-30% dintre defecte pot deveni suficient de mici pentru a nu necesita intervenție chirurgicală.
- Majoritatea defectelor se închid la vârsta de 2 ani, cele mai multe se închid la vârsta de 5-7 ani.
- Boala obstructivă vasculară pulmonară se poate dezvolta în 10%.
- Stenoza infundibulară (transformarea lui Gasul) poate apărea în 8% din defecte. Deși pacientul va necesita intervenție chirurgicală, aceasta previne dezvoltarea bolii obstructive vasculare pulmonare.
- Insuficiența aortică se dezvoltă la aproximativ 5% dintre pacienți. Acest lucru poate fi legat fie de prolapsul unei valve aortice în VSD, fie de lipsa suportului pentru rădăcina aortică. Această complicație pare să apară mai mult odată cu înaintarea în vârstă.

management

- VSD-urile mici cu șunturi mici nu necesită tratament, deoarece este probabil să se închidă spontan.
- Corecția operativă este indicată în defectele moderate până la mari cu șunt semnificativ stânga-dreapta (raportul fluxului sanguin pulmonar:sistemic > 1,5: 1,0). De asemenea, indicat după un episod de endocardită infecțioasă, indiferent de gradul de șuntare.
- VSD mari cu creștere severă a rezistenței pulmonare (boală obstructivă vasculară pulmonară ireversibilă) nu sunt candidate pentru intervenție chirurgicală. Trebuie efectuate tratament simptomatic și venesectie pentru simptomele policitemiei. Acești pacienți pot deveni în cele din urmă candidați pentru transplant pulmonar.

Î. Ce este sindromul Eisenmenger? Discutați prezentarea clinică a sindromului Eisenmenger.

- Sindromul Eisenmenger este consecința inversării unui șunt de la stânga la dreapta la un șunt de la dreapta la stânga. Apare la pacienții cu boli cardiace congenitale, în special PDA, VSD și ASD.
- Practic, (înainte de inversarea șuntului), la pacienții cu șunt L--') R (ASD, VSD și PDA), sângele oxigenat din partea stângă a inimii se amestecă cu sângele dezoxigenat din partea dreaptă a inimii. Într-o perioadă de timp, boala vasculară pulmonară se instalează și rezistența vasculară pulmonară crește, ducând în cele din urmă la hipertensiune pulmonară.

- Când presiunea arterială pulmonară crește (hipertensiune pulmonară), presiunea din circuitul pulmonar depășește presiunea din partea sistemică. Acest lucru are ca rezultat o inversare obligatorie a șuntului, acum din partea dreaptă în partea stângă (șunt RL). Acesta este denumit sindromul Eisenmenger.

Caracteristici clinice

- Dispnee, cianoză, oboseală, amețeli și sincopă.
- Cianoză centrală și clubbing apar din amestecarea sângelui deoxigenat cu sângele oxigenat. Este generalizată în inversarea ASD și VSD, în timp ce este diferențială (doar membrele inferioare) în PDA cu inversare.
- Condițiile care provoacă vasodilatație sistemică (de exemplu, febră, efort și vreme caldă) pot exagera șuntul de la dreapta la stânga, ducând la desaturare sistemică.
- Semne de hipertensiune pulmonară și sechelele acesteia (a se vedea „hipertensiune pulmonară”).
- S 2 este tare cu P2 palpabil :
 - S 2 fix dar divizat îngust în ASD cu inversare
 - S 2 singur în VSD cu inversare
 - S 2 mobil, dar împărțit îngust în PDA cu inversare
- În cele din urmă, pacientul moare din cauza insuficienței cardiace drepte. Alte cauze de deces includ infecțiile pulmonare, endocardita infecțioasă, hemoptizia severă, eritrocitoza secundară, tromboza pulmonară cu infarct, abcesul cerebral, accidentul vascular cerebral și aritmiile ventriculare. Aceste complicații sunt mai puțin frecvente în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică.
- Supraviețuirea este mai bună în sindromul Eisenmenger în comparație cu hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică.
- Suflurile caracteristice defectului de bază (ASD, VSD și PDA) scad în intensitate, durată și dispar în final odată cu dezvoltarea sindromului Eisenmenger.

Tratament

- Chirurgie cu corectarea unui defect de bază în faza incipientă în care hipertensiunea pulmonară se datorează încărcării volumice crescute și nu datorită rezistenței vasculare pulmonare crescute.
- Terapia vasodilatatoare care utilizează blocante ale canalelor de calciu poate fi dăunătoare, deoarece vasodilatația sistemică poate crește și mai mult șuntul de la dreapta la stânga.
- Inhalarea de oxigen pe termen lung poate ameliora simptomele.
- Diureticele și digoxina pot fi utile la câțiva pacienți.
- Flebotomia la pacienții cu sindrom de hipervâscozitate datorat eritrocitozei cu hematocrit >65%.
- Singurul tratament curativ este transplantul inimă-plămân.
- Prostanoizii (de exemplu epoprostenol, iloprost și treprostinil), antagoniștii receptorilor de endotelină (de exemplu ambrisentan și bosentan) și inhibitorii fosfodiesterazei-5 (de exemplu sildenafil și tadalafil) pot îmbunătăți simptomele.

Î. Descrieți tetralogia lui Fallot sau tetralogia lui Fallot (TOF).

- Este cea mai frecventă boală cardiacă cianotică congenitală la adulți. Este format din patru caracteristici:
 - **VSD** (aproape întotdeauna mare)
 - Hipertrofia ventriculară dreaptă
 - Stenoză pulmonară, cel mai frecvent subvalvulară sau infundibulară
 - Over riding aorta (conexiune biventriculară a rădăcinii aortice)
- Prezența ASD împreună cu TOF este cunoscută ca pentalogia lui Fallot.

Caracteristici clinice

- Copiii la naștere și perioada neonatală timpurie sunt în general asimptomatici, cu excepția prezenței cianozelor.
- În decurs de câteva săptămâni până la luni de la naștere, copiii cu TOF dezvoltă adesea dispnee, oboseală și crize hipoxice (cianotice) la efort (aprofundarea cianozelor cu posibilă sincopă).
- Vrajile cianotice (vrajii tet) apar în timpul hrănirii, plânsului, febrei sau exercițiilor fizice din cauza vasodilatației sistemice care produc șunturi crescute de la dreapta la stânga în VSD. Acești factori cresc, de asemenea, obstrucția ventriculului drept. Odată cu progresia vraisei, se dezvoltă acidoza metabolică care reduce și mai mult rezistența sistemică și crește rezistența vasculară pulmonară. Acest lucru poate duce la moarte subită. Squatting-ul este comun, deoarece crește rezistența periferică, reducând astfel șuntarea de la dreapta la stânga și crește întoarcerea venoasă sistemică.
- Adulții tind să aibă întârziere de creștere, oboseală și dispnee la efort, dar vrăjile cianotice nu sunt caracteristicile obișnuite. Policitemia secundară hipoxiei cronice este frecventă și poate duce la accidente vasculare cerebrale trombotice.

- Examenul arată zgomot, cianoză centrală, umflare parasternală, fior sistolic, un al doilea zgomot puternic al inimii (componenta pulmonară este prea moale pentru a fi auzită) și suflu sistolic de ejeecție în al doilea și al treilea spațiu intercostal stâng (din cauza obstrucției fluxului pulmonar). Intensitatea și durata suflului sunt invers proporționale cu severitatea obstrucției tractului de evacuare a ventriculului drept. Deoarece VSD este mare, murmurul lui nu se aude.

Investigatii

- Radiografia toracică arată un ventricul drept mare și o arteră pulmonară mică („Coeur en Sabot” sau inimă „în formă de cizmă” – „boot” prin ventriculul drept mărit și concavitătea prin tractul de ieșire ventricular drept subdezvoltat și artera pulmonară principală). Câmpurile pulmonare sunt oligaemice.
- Hipertrofia ventriculară dreaptă în electrocardiogramă.
- Ecocardiografie.
- Cateterizarea cardiacă este rareori necesară, deoarece ecocardiografia este foarte sensibilă.

Complicații

- Tromboză intravasculară datorată policitemiei care are ca rezultat accidente cerebrovasculare și embolie
- Abces cerebral
- Incidenta mai mare a tuberculozei pulmonare
- Endocardita infecțioasă

Tratament

- Corecție completă la sugari și copii.
- Șunt Blalock-Taussig (un șunt între o arteră subclavie și artera pulmonară de pe aceeași parte) la sugari foarte mici și prematuri pentru a crește aportul de sânge la plămâni.
- Vrajile cianotice sunt tratate prin:
 - Cererea pacientului să se ghemuiască (poziție „genunchi la piept”).
 - Administrarea oxigenului.
 - Fluide intravenoase pentru a crește întoarcerea venoasă.
 - Administrarea de morfină în doză de 0,1 mg/kg intravenos pentru a reduce eliberarea de catecolamine. Aceasta va crește perioada de umplere a ventriculului drept prin scăderea ritmului cardiac și va promova relaxarea spasmului infundibular.
 - Administrarea de propranolol în doză de 0,01 mg/kg intravenos urmată de o doză orală de 3-5 mg/kg/zi în doze divizate. Cu toate acestea, [3-blocantele pot produce hipotensiune arterială.
 - Ketamina (1-3 mg/kg IV) poate, de asemenea, să crească rezistența vasculară sistemică și să ofere sedare.
- Profilaxia antibiotică a endocarditei.

Î. Explicați pe scurt fenomenul lui Raynaud.

Î. Discutați prezentarea clinică și managementul bolii Raynaud.

Etiologia fenomenului Raynaud

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Idiopatic (boala Raynaud) • [3-blocante si ergot • Utilizarea burghiului pneumatic • Expunerea profesională la frig • Boala vasculară periferică | <ul style="list-style-type: none"> • Crioglobulinemie • Scleroza sistemică • Sindromul CRST • LES, artrita reumatoida, sindromul Sjogren • Diabet zaharat |
|--|--|

Caracteristici clinice

- Mai frecvent la femele.
- Fenomenul Raynaud — La expunerea la frig, degetele de la mâini și mai rar de la picioare devin inițial foarte palide (datorită vasospasmului arterelor digitale și reducerii concomitente a fluxului sanguin), apoi se cianozează (din cauza strângerii sângelui deoxigenat) și apoi roșii și dureroase (datorită reumplerii vaselor vasospastice cu sânge oxigenat). Aproximativ 60% dintre pacienți vor prezenta toate cele trei modificări de culoare. Unii pacienți vor prezenta doar una sau două dintre aceste modificări. Aceste modificări sunt asociate cu durere pulsantă.
- Fenomenul Raynaud poate rezulta si din stresul emotional.

- Pe măsură ce arterele digitale devin mai restrânse, devin evidente și alte modificări exterioare, inclusiv paronichie cronică, sâmburi ale unghiilor, căderea părului, cicatrici, fisuri și ulceratii ale degetelor.
- În cele din urmă poate duce la necroză tisulară și gangrenă.
- S-a dovedit că pacienții au scăderi ale perfuziei miocardice în timpul provocării la rece și există o incidență mai mare a anginei la pacienții cu fenomenul Raynaud.
- Nu trebuie confundat cu acrocianoza - o tulburare care afectează în principal femeile tinere, în care degetele devin albastre ori de câte ori sunt expuse la frig, dar nu există durere sau oricare dintre celelalte modificări fizice exterioare asociate cu fenomenul Raynaud.

Microscopie capilară a unghiilor

- Ansele capilare mărite sau distorsionate și o relativă lipsă de anse sugerează o boală subiacentă a țesutului conjunctiv, inclusiv scleroza sistemică.

Boala Raynaud

- Cunoscut și sub numele de fenomenul idiopatic Raynaud.
- Vârsta de debut între 15 și 30 de ani.
- Mai frecvent la femele.
- Atacuri episodice simetrice fără nicio dovadă de boală vasculară periferică, gangrenă tisulară, pitting digital, examen capilar negativ al pliului unghial, VSH normal și test anticorp antinuclear negativ.

Tratament

- Renunțați la fumat și retrageți drogurile ofensatoare
- Evitați expunerea la frig
- Tratamentul cauzei subiacente
- Nifedipină 10 mg de trei ori pe zi. Dacă pacientul nu o poate tolera, se poate încerca amlodipina
- Analgezice
- Dacă blocantele canalelor de calciu eșuează, alte opțiuni sunt prostaglandine (de exemplu iloprost), inhibitori ai fosfodiesterazei-5 (sildenafil, tadalafil și vardenafil), antagoniști ai receptorilor endotelinei (de exemplu bosentan).
- Amputația este rareori necesară

Q. Clasificați anevrismele de aortă. Care sunt cauzele comune ale anevrismelor de aortă?

- Tipuri de anevrisme aortice:
 - Anevrișm fuziform
 - Anevrișm sacular
- Locurile anevrismelor de aortă:
 - Partea toracică a aortei
 - Aorta ascendentă
 - Arcul de aortă
 - Aorta descendentă
 - Aorta abdominală
 - Orice parte a aortei abdominale, dar cel mai comun loc este porțiunea infrarenală
- Etiologia anevrismelor de aortă:
 - Ateroscleroza (cea mai frecventă cauză)
 - Necroza chistică medială
 - Sifilis (anevrișm de aortă ascendentă)
 - Aortita reumatică
 - traume

Q. Discutați despre manifestările clinice, complicațiile, investigațiile și managementul anevrismelor de aortă abdominală (AAA).

- Un anevrișm este o dilatare focală permanentă, cu grosimea completă, a unei artere până la 1,5 ori diametrul ei normal. Diametrele aortice infrarenale normale la pacienții > 50 de ani sunt de 1,5 cm la femei și 1,7 cm la bărbați. Prin convenție, o aortă infrarenală cu diametrul de 3 cm sau mai mare este considerată anevrismală.

- Cea mai frecventă cauză a anevrismului de aortă abdominală este ateroscleroza. Fumatul este un factor de risc important pentru AAA.
- Frecvent la bărbați peste 60 de ani.
- Localizarea cea mai frecventă este între arterele renale și arterele iliace.
- Caracteristicile clinice ale anevrismelor de aortă abdominală:
 - Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice.
 - De obicei, anevrismele sunt notate în studiile efectuate din alte motive, spre deosebire de în timpul examinării fizice.
 - Simptomele sunt dureri de spate, dureri abdominale și claudicație.
 - Semnul fizic este o masă pulsatilă, nedureroasă, în abdomen. Oferă o pulsație expansibilă.
 - Prezentarea clasică a unui anevrism rupt include triada hipotensiunii, dureri abdominale, de flanc sau de spate și o masă abdominală pulsatilă. Cu toate acestea, masa pulsatilă este adesea absentă după ruptură. Alte simptome comune includ retenția urinară, constipația, nevoia de a defeca și hematuria.
- Complicațiile anevrismelor de aortă abdominală:
 - „Scurgerile anevrismului” se caracterizează prin dureri abdominale severe și sensibilitate.
 - „Anevristm rupt” se caracterizează prin durere abdominală acută severă și hipotensiune arterială.
- Investigații în anevrismele de aortă abdominală:
 - Radiografia abdominală poate arăta conturul calcificat al anevrismului.
 - Ecografia (nesigură după ruptură, dar trebuie efectuată în timpul resuscitării pacientului).
 - CT scan (standard de aur pentru diagnosticarea rupturii dacă pacientul este stabil hemodinamic) și RMN.
 - Angiografia confirmă diagnosticul.
- Managementul anevrismelor de aortă abdominală:
 - Ruptură – Chirurgie de urgență
 - Asimptomatică
 - Anevrisme cu diametrul mai mare de 5,5 cm - Chirurgie
 - Anevrisme cu diametrul mai mic de 5,5 cm - Urmărire în serie cu ultrasunete
 - Tratatamentul chirurgical al anevrismului de aortă abdominală este excizia și înlocuirea cu o grea
 - O altă opțiune nouă este repararea endovasculară folosind un sistem de grea expandabil

Q. Discuțați caracteristicile clinice, investigațiile și managementul anevrismului aortei toracice.

Î. Cum clasificați anevrismele aortei toracice?

Clasificare

- Anevristm de aortă ascendentă
- Anevristm al arcului de aortă
- Anevristm de aortă toracică descendentă

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice ale anevrismelor aortei toracice pot fi discutate sub patru rubrici majore.

Caracteristici generale

- Acestea sunt caracteristici comune anevrismelor de aortă toracică ascendentă, arcuită și descendentă.
- Durerea datorată compresiei sau eroziunii structurilor musculo-scheletice adiacente.
- Masă vizibilă și pulsatilă (expansibilă) deasupra toracelui anterior în zona corespunzătoare.
- Ruptura se caracterizează prin durere chinuitoare (se poate rupe în bronhii, pleura, esofag, mediastin, artera pulmonară sau pericard).

Caracteristicile clinice ale anevrismului de aortă ascendentă

- Cea mai frecventă cauză a anevrismului de aortă ascendentă este necroza chistică medială - sifilisul a fost cea mai frecventă cauză cu câteva decenii în urmă.
- Pulsații în al doilea și al treilea spațiu intercostal drept.
- Matitate parasternală dreaptă la percuție.
- Insuficiență aortică din dilatarea inelului valvei aortice.
- Suflu sistolic de eiecție aortică și un „tambur” ca A₂.
- Sindromul venei cave superioare de la presiunea asupra venei cave superioare.
- Tuse uscată și pneumonii recurente din compresia bronhiei principale drepte.
- Comprimarea arterei pulmonare.

Caracteristicile clinice ale anevrismului arcului de aortă

- Pulsatii suprasternale și pulsații peste manubrium stemi
- Matitate la percuție peste partea superioară a sternului
- Diferența pulsului radial dreapta și stânga
- Trahearea traheală este o senzație de tragere resimțită atunci când gâtul este extins și laringele este susținut
- Tuse, dispnee, stridor și pneumonii recurente din compresia traheobronșică
- Disfagia din compresia esofagiană
- Răgușeală a vocii de la compresia recurentă a nervului laringian
- Sindromul Homer de la compresia nervului simpatic
- Sughit și paralizie diafragmatică de la compresia nervului frenic
- Dureri vertebrale din compresia vertebrală

Caracteristicile clinice ale anevrismului de aortă toracică descendentă

- Comprimarea plămânilor
- Eroziunea vertebrelor și coastelor
- Eroziunea rădăcinilor nervoase

Investigații

- Investigațiile frecvent efectuate includ radiografia toracică, electrocardiograma, ultrasonografia, scanarea CT, **RMN** și angiografia.

Tratament

- Doar tratamentul definitiv este chirurgical

Q. Discutați factorii predispozanți, clasificarea, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul disecției de aortă.

- Disecția aortică este cauzată de o ruptură a intimei. Disecția se propagă de obicei distal, dar se poate propaga și proximal. Disecția are ca rezultat, de obicei, dilatarea aortei, rezultând anevrism disecant al aortei.
- Îi afectează pe bărbați mai mult decât pe femei în deceniile a cincea și a șasea.

Factori predispozanți

<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune arterială sistemică (70%) • Necroza chistică medială, sindromul Marfan • Valva aortică bicuspidă (BAV) • Coarctația aortei (COA) • Al treilea trimestru de sarcină 	<ul style="list-style-type: none"> • Arterita cu celule gigantice • boala lui Behcet • Sifilis • traume
--	---

Clasificare

Clasificarea Stanford	Clasificarea DeBakey
<ul style="list-style-type: none"> • Tip A - disecție care implică aorta ascendentă independent de locul rupturii și extensia distală • Tip B - disecție limitată la aorta descendentă 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipul I – implică aorta ascendentă spre descendentă • Tipul II - limitat la aorta ascendentă sau arcul aortei • Tipul bolnav — implică numai aorta descendentă

Caracteristici clinice

- Durere cu debut brusc în partea din față sau din spate a pieptului, adesea în zona interscapulară. Durerea este descrisă ca fiind „severă și lacrimogenă”.
- Sincopă, dispnee și slăbiciune.
- Hipertensiune sau hipotensiune arterială.
- Asimetria pulsului și a tensiunii arteriale la membrele superioare (doar în 30% cazuri).
- Disecția poate bloca orificiile ramurilor aortei, ducând la ischemie a creierului, inimii, intestinului, rinichilor, măduvei spinării (paraplegie) și extremităților (dureri de picioare și parestezii).

- Edem pulmonar.
- În cazul dezvoltării unui „anevrism disectiv”, se pot manifesta simptome rezultate din compresia venei cave superioare, a ganglionului cervical superior, a bronhiilor și a esofagului.
- Regurgitarea aortică, hemopericardul și tamponada cardiacă pot apărea în disecția de tip A cu propagare retrogradă.
- Valva aortică bicuspidă este frecvent asociată cu disecția și poate produce un suflu sistolic.

Investigatii

- Radiografia toracică.
 - Disecția care implică aorta ascendentă se prezintă ca lărgirea mediastinului superior și un mic revărsat pleural, de obicei lăsat pe o parte.
 - Disecția care implică aorta toracică descendentă se prezintă ca lărgirea mediastinului. Aorta descendentă poate părea mai largă decât aorta ascendentă.
- Electrocardiograma pentru diferențierea de infarctul miocardic acut. Afișează modificări nespecifice ale undei ST-T.
- Aortografia confirmă diagnosticul, dar se face rar în prezent.
- Ecocardiografia — valoare limitată pentru evaluarea întregii aorte toracice pentru disecție, dar este foarte utilă în identificarea disecției aortei proximale.
- Scanarea CT spiralată este modalitatea de alegere pentru diagnostic.
- Imagistica prin rezonanță magnetică este utilă la unii pacienți.

Tratament

- Disecția de tip A este tratată de preferință prin corecție chirurgicală de urgență.
- Disecția de tip B care este stabilă și necomplicată este tratată de preferință prin măsuri medicale (în cazuri selectate este indicat tratamentul chirurgical).
 - Terapia medicală are ca scop reducerea contractilității cardiace și a presiunii arteriale sistemice la 100-120 mmHg sistolic. Administrarea parenterală a unui (3-blocant (esmolol sau metoprolol) cu perfuzie de nitroprusiat de sodiu. Obiectivul este atingerea unei tensiuni sistolice de 100-120 mmHg și a unui puls de 60-80/minut. Dacă (3-blocantele sunt contraindicate, blocantele parenterale ale canalelor de calciu pot fi utilizate. Dacă (3-blocantele singure nu controlează tensiunea arterială, pot fi administrate vasodilatatoare (ex. nitroprusiatul de sodiu sau nitroglicerina). Vasodilatatorul direct (diazoxid și hidralazina) în monoterapie sunt contraindicate deoarece cresc forța de ejeție a ventriculului stâng.
 - Terapia chirurgicală implică reconstrucția aortei. O altă opțiune pentru disecția de tip B este tehnica endovasculară.

Î. Discutați spectrul clinic al sifilisului cardiovascular.

- Manifestările sifilisului cardiovascular sunt observate în stadiul terțiar. Acestea includ următoarele:
 - Aortita
 - Regurgitare aortică
 - Anevrism de aortă
 - Stenoza ostială coronariană
 - Guma miocardică
 - Endarterita
- Aortita - de obicei implică aorta ascendentă. Caracteristicile clinice includ durere toracică arzătoare retrosternală, dilatarea aortei, suflu sistolic de ejeție aortică și un „tambur” puternic ca al doilea zgomot cardiac.
- Insuficiență aortică—Pentru o prezentare detaliată a insuficienței aortice sifilitice, consultați regurgitarea aortică.
- Aneurisme de aortă — Manifestările clinice ale anevrismelor de aortă sifilitice sunt discutate în anevrismul de aortă.
- Stenoza ostială coronariană - Se manifestă ca angină (angină nocturnă), moarte subită sau aritmii. Infarctul miocardic este rar.
- Guma miocardică - Diagnosticul clinic este extrem de dificil. Se poate manifesta ca bloc de ramificație, bloc AV sau, rar, model ECG care simulează infarctul miocardic.
- Diagnosticul sifilisului cardiovascular se bazează pe teste serologice sifilitice (TPHA și VDRL pozitive).
- Tratamentul sifilisului cardiovascular este cu penicilină parenterală timp de 2 săptămâni.

Q. Menționați cauzele comune ale hipertrofiei ventriculare stângi.

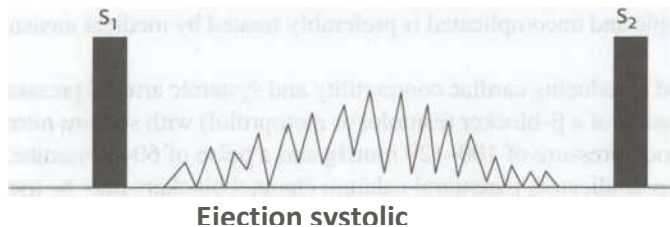
- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| • Hipertensiune arterială sistemică | • Coarctare de aortă (COA) |
| • Stenoza aortică (SA) | • Cardiomiopatie hipertrofică (HCM) |

Q. Menționați cauzele comune ale dilatației ventriculare stângi.

- Aortic regurgitation (AR)
- Mitral regurgitation (MR)
- Ventricular septal defect (VSD)
- Cardiomiopatie dilatată
- boala cardiacă ischemică (IHD)
- Stări circulatorii hipercinetice cum ar fi anemia, tireotxicoza și beriberi

Q. Discuțați diagnosticul diferențial al suflului sistolici de ejecție (ESM).**Î. Discuțați pe scurt despre sindromul spatelui drept (SBS).****Î. Oferiți o scurtă prezentare a dilatației idiopatice a arterei pulmonare (IDPA).****Î. Scrieți o scurtă notă despre boala sclerotică a valvei aortice.****Î. Discuțați pe scurt despre valva aortică bicuspidă (BAV).**

- Suflu sistolic de ejecție (ESM), cunoscut și sub denumirea de suflu midsistolic, începe la scurt timp după primul zgomot cardiac (S_1) și se termină înainte de al doilea zgomot cardiac. Este un murmur crescendo-decrescendo sau în formă de romb.
- ESM-urile sunt de obicei produse la valvele aortice sau pulmonare.

**Causes****Organic valvular diseases**

- Aortic stenosis (AS)
- Pulmonary stenosis (PS)
- Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)
- Sclerotic aortic valve
- Bicuspid aortic valve (BAV)
- Tetralogy of Fallot (TOF)

Flow murmur from extracardiac causes**Flow murmur from intracardiac causes**

- Atrial septal defect (ASD)
- Aortic regurgitation (AR)
- Mitral regurgitation (MR)

Miscellaneous

- Coarctation of aorta (COA)
- Thin chest wall
- Pectus excavatum
- Straight back syndrome (SBS)
- Idiopathic dilatation of pulmonary artery

Notă: 1. Suflurile de ejecție a fluxului apar din cauza fluxului crescut prin valvele semilunare (aortice sau pulmonare)

2. Prolapsul valvei mitrale produce suflu sistolic tardiv

Diagnostic diferențial

- Diagnosticul se bazează pe comportamentul murmurului și caracteristicile asociate.

Stenoza aortică (AS)**Murmur**

- Suflu sistolic de ejecție puternic și dur se aude cel mai bine în al doilea spațiu intercostal drept (zona aortică), care iradiază către arterele carotide. Se diminuează cu o prindere susținută.

Caracteristici asociate

- Pulsus tardus și tensiune arterială sistolică scăzută (sub 100 mmHg).
- Hipertrofia ventriculară stângă și impulsul apical puternic.
- Fior sistolic la al doilea spațiu intercostal drept, care iradiază la marginea sternală inferioară stângă și carotide (zona „încrucișată”).
- Intensitatea lui A2 este scăzută sau A2 poate chiar să lipsească.
- Al doilea zgomot al inimii poate fi unul singur sau divizat îngust sau rareori divizat paradoxal.
- Sunetul de ejecție aortică în al doilea spațiu intercostal drept în stenoza aortică valvulară.

Stenoza pulmonară (PS)

Murmur

- Suflu sistolic de ejecție puternic, care se aude cel mai bine la al doilea spațiu intercostal stâng (zona pulmonară), care iradiază spre umărul stâng. Suflul crește odată cu inspirația și scade odată cu expirația.

Caracteristici asociate

- Un val proeminent pe JVP.
- Ușurință parasternală stângă și pulsații epigastrice datorate hipertrofiei ventriculului drept.
- Fior sistolic la al doilea spațiu intercostal stâng (zona pulmonară).
- Divizarea largă a celui de-al doilea zgomot cardiac din cauza întârzierii ejecției ventriculare drepte și, prin urmare, a întârzierii P_2 .
- Componenta pulmonară (P_2) a celui de-al doilea zgomot cardiac este moale sau poate chiar să lipsească.
- Murmurul este adesea precedat de un sunet de ejecție pulmonară.

Cardiomiopatie hipertrofică (HCM)

Murmur

- Suflu sistolic de ejecție aspru se aude cel mai bine la marginea sternală inferioară stângă, precum și la vârf, fără radiații. Suflul crește în timpul stării în picioare și în timpul manevrei Valsalva. Descrește în timpul ghemuirii și mănuirii susținute.

Caracteristici asociate

- Pulsul carotidian în creștere rapidă („sacadat”)
- Impuls apical dublu (impuls apical bifid)
- Urcarea parasternală presistolice gigantice
- Al patrulea zgomot puternic al inimii
- Suflu pansistolic la vârf din cauza insuficienței mitrale asociate (**MR**)

Valva aortică sclerotică

- Aproximativ 50% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani au un suflu sistolic de ejecție aortică de la o valvă aortică sclerotică fără stenoză valvulară. Este o deformare benignă, non-stenotică (non-obstructivă) a valvei aortice la bătrânețe.

Murmur

- Suflu sistolic de ejecție aspră de scurtă durată (dar mai puțin dur și mai puțin intens decât suflul de stenoză aortică), cel mai bine auzit în al doilea spațiu intercostal drept (zona aortică), care iradiază de obicei către apex și poate fi chiar maxim la vârf.

Caracteristici asociate

- Fiorul este rar.
- Pulsul arterial, JVP, impulsul apical și zgomotele cardiace sunt normale.
- Nu se aude niciun sunet suplimentar.
- Nu se aud alte sufluri ale altor leziuni valvulare.

Valva aortică bicuspidiană (BAV)

- Cauză frecventă a stenozei aortice izolate.
- Risc crescut de endocardită infecțioasă.

Murmur

- Suflu sistolic de ejecție moale în al doilea spațiu intercostal drept (zona aortică).

Caracteristici asociate

- Pulsul arterial, JVP, impulsul apical și zgomotele cardiace sunt normale.
- Suflul este de obicei precedat de un sunet de ejecție aortică.

- Regurgitarea aortică asociată poate fi prezentă.
- Pot fi prezente stenoza aortică asociată, coarctăția aortei sau disecția aortei.

Tetralogia lui Fallot (TOF)

Murmur

- Suflu sistolic de ejecție puternic și aspru se aude cel mai bine la al doilea și al treilea spațiu intercostal stâng din cauza stenozei pulmonare.

Caracteristici asociate

- Vraji cianotice („vraji Fallot”)
- ghemuit
- Cianoză centrală, băți cu degetele și policitemie
- *a* proeminente pe JVP dacă stenoza pulmonară este severă
- Fiorul sistolic poate fi simțit în al doilea sau al treilea spațiu intercostal stâng
- Al doilea zgomot cardiac este unic din cauza absenței componente pulmonare (P_2)

Defect septal atrial (ASD)

Murmur

- Suflu sistolic de ejecție în al doilea spațiu intercostal stâng (zona pulmonară) datorită fluxului crescut de sânge prin valva pulmonară.

Caracteristici asociate

- Precordiu hiperdinamic
- Pulsații în al doilea spațiu intercostal stâng din artera pulmonară dilatată
- Fior sistolic în al doilea spațiu intercostal stâng (zona pulmonară)
- Divizarea largă și fixă a celui de-al doilea zgomot cardiac în raport cu respirația
- Suflu de flux mijlociu diastolic zgomot în zona tricuspidiană

Coarctăția aortei (COA)

Murmur

- Suflu sistolic de ejecție peste coloană posterior de la coarctăția însăși.

Caracteristici asociate

- Segmentul inferior subdezvoltat al corpului
- Hipertensiune la membrele superioare
- Întârziere radiofemurală
- „Semnul lui Suzman” – colaterale pulsatile din jurul scapulelor și regiunilor intercostale din spate
- Artere retiniene în formă de „șurub de plută”.
- Impulsul apical puternic
- Sunetul de ejecție aortică în valva aortică bicuspidă asociată
- Suflu sistolic sau continuu peste peretele toracic lateral care decurge din colaterale
- Suflu sistolic de ejecție și/sau suflu diastolic precoce peste al doilea spațiu intercostal drept (zona aortică) din valva aortică bicuspidă asociată

Perete toracic subțire

- Transmiterea crescută a sunetului prin peretele toracic subțire poate provoca un suflu sistolic de ejecție peste precordiu la persoanele altfel normale.

Pectus Excavatum

- Suflu este rezultatul distorsiunii structurilor subiacente de către deformare
- Suflu sistolic de ejecție moale, cel mai bine auzit la baza inimii
- Nu există dovezi de mărire a camerei sau zgomote cardiace anormale

Sindromul spatelui drept (SBS)

- În SBS, cifoza toracală normală a coloanei vertebrale se pierde și coloana toracală devine „dreaptă”. Aceasta are ca rezultat o reducere a diametrului anteroposterior al toracelui, iar inima este comprimată între stern anterior și coloana vertebrală posterior. Suflul rezultă din distorsiunea tractului de ieșire și a vaselor mari.

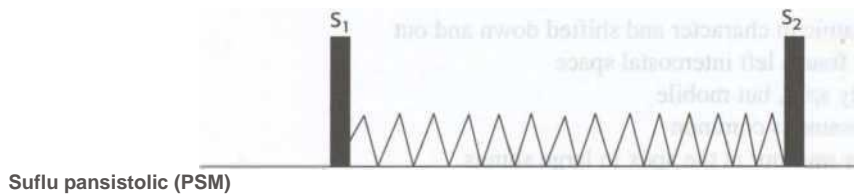
- Suflu sistolic de ejecție se aude cel mai bine la al doilea spațiu intercostal stâng (zona pulmonară). Este probabil cauzată de compresia tractului de ieșire a ventriculului drept de către stern, care se reduce cu inspirația profundă.
- Examinarea coloanei vertebrale relevă absența cifozei toracice normale.
- Nu există dovezi de mărire a camerei sau zgomote cardiace anormale.
- ECG arată adesea bloc de ramură dreaptă.

Dilatația idiopatică a arterei pulmonare (IDPA)

- Dilatarea arterei pulmonare principale, cu sau fără dilatarea arterelor pulmonare drepte și stângi.
- Suflu sistolic de ejecție se aude cel mai bine la al doilea spațiu intercostal stâng (zona pulmonară). Suflul crește în timpul inspirației.
- Pulsații în al doilea spațiu intercostal stâng din artera pulmonară dilatată subiacentă.
- Fără semne de hipertrofie ventriculară dreaptă.
- Sunetul de ejecție în zona pulmonară.
- Componenta pulmonară (P_2) a celui de-al doilea zgomot cardiac poate fi puternică.
- Fără șunturi cardiace sau extracardiace.
- Fără boală pulmonară cronică.

Q. Discutați diagnosticul diferențial al suflurilor pansistolice (holosistolice) (PSM) peste precordiu.

- Suflul pansistic (**PSM**) începe imediat cu primul zgomot cardiac și continuă până la al doilea zgomot cardiac. De obicei, are o intensitate uniformă pe tot parcursul.



Cauze

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| • Insuficiență mitrală (MR) | • Defect septal ventricular (VSD) |
| • Regurgitare tricuspidiană (TR) | • Șunturi aortopulmonare (rar) |

Diagnostic diferențial

- Diagnosticul se bazează pe comportamentul murmurului și caracteristicile asociate.

Regurgitare mitrală (MR)

Murmur

- Suflu ascuțit, suflant, pansistic, cel mai bine se aude la vârful. Radiază de obicei către axilă și spate (zona interscapulară stângă) atunci când foița mitrală anterioară este implicată predominant. Cu afectarea predominantă a foiței mitrale posterioare, suflul iradiază la marginea sternului stâng și la baza inimii.
- Crește în timpul expirației, a mânerului susținut și a exercițiilor tranzitorii. Suflu este neschimbat sau scade în timpul inspirației.

Caracteristici asociate

- Puls de colaps cu volum mare și presiune mare a pulsului.
- „Mișcarea de balansare” a precordului.
- Impulsul apical are un caracter hiperdinamic și este deplasat în jos și în afară.
- Fier sistolic la vârful.
- Primul zgomot al inimii este slab.
- Al doilea zgomot cardiac este larg împărțit, dar mobil.
- Zgomotul al treilea al inimii din ventricul stâng este frecvent.
- Zgomot, suflu de flux diastolic mijlociu la apex în insuficiență mitrală severă pură.

Regurgitarea tricuspidiană (TR)**Murmur**

- Sflu pansistolic se aude cel mai bine la marginea sternală stângă inferioară (zona tricuspidiană), care iradiază spre marginea sternală inferioară dreaptă sau în zona pulmonară. Poate fi auzit până la vârf, dar niciodată dincolo de el. Suflul se intensifică în timpul inspirației și scade în timpul expirației (semnul lui De-Carvalho).

Caracteristici asociate

- JVP arată unde *v proeminente* și coborâre y rapidă
- Hepatomegalie cu pulsații sistolice
- Semne de hipertensiune pulmonară, inclusiv regurgitare tricuspidiană funcțională
- Rareori fior sistolic la marginea sternală inferioară stângă
- Se poate auzi zgomotul al treilea al inimii din ventriculul drept
- Sflu de flux diastolic mijlociu zgomotos la marginea sternală inferioară stângă în insuficiență tricuspidiană **(TR) severă pură**.

Defect septal ventricular (VSD)**Murmur**

- Sflu pansistolic aspru se aude cel mai bine la al treilea sau al patrulea spațiu intercostal stâng, dar iradiază în tot precordiul. Suflul crește în timpul efortului tranzitoriu, dar este neschimbat de respirație.

Caracteristici asociate

- Puls de colaps cu volum mare
- Precordiu hiperdinamic
- Impulsul apical are un caracter hiperdin amic și este deplasat în jos și în afară
- Fior sistolic la al treilea sau al patrulea spațiu intercostal stâng
- Al doilea zgomot cardiac este larg împărțit, dar mobil
- Zgomotul al treilea al inimii din ventricul stâng este frecvent
- Sflu de flux mijlociu diastolic zgomotos la vârf în șunturi mari.

Q. Discuțați diagnosticul diferențial al suflurilor medii diastolice (MDM).**Î. Subliniați pe scurt mixomul atrial stâng, suflul Carey-Coombs și suflul Austin Flint.**

- Sfluul mid-diastolic (MDM) este caracterizat printr-un interval scurt după al doilea zgomot cardiac, (înainte de începutul suflului).
- MDM** apare de obicei din valvele atrioventriculare (valva mitrală și valva tricuspidă). Acestea rezultă dintr-o disproporție

<p>S, (tare)</p> <p>1</p> <p>/I</p>	<p>s^{os}</p> <p>AAAAA/WWVWMA</p>
PSA	MDM

Cauze

La vârf	În zona tricuspidiană
<ul style="list-style-type: none"> Organic <ul style="list-style-type: none"> Stenoza mitrală (SM) Cardită reumatică (murmur Carey-Coombs) Mixom atrial stâng Trombul valvei atriale stângi Funcțională (datorită debitului crescut) <ul style="list-style-type: none"> Regurgitare aortică (suflu Austin Flint) Mitra! regurgitare (MR) Septuri ventriculare! defect (VSD) Ductus arteriosus persistent (PDA) 	<ul style="list-style-type: none"> Organic <ul style="list-style-type: none"> Stenoza tricuspidiană (TS) Funcțională (datorită debitului crescut) <ul style="list-style-type: none"> septuri atriale! defect (ASD) Regurgitare tricuspidiană severă (TR)

Diagnostic diferențial

- Diagnosticul se bazează pe comportamentul murmurului și caracteristicile asociate.

Stenoza mitrală (SM)**Murmur**

- Suflu mijloc-diastolic, adesea cu o accentuare presistolă, bine localizat la apex. Are un ton joase, aspru și zgomotos, cel mai bine se aude la vârf cu clopoțelul stetoscopului, cu pacientul în poziție laterală stângă și în timpul expirației. Murmurul este accentuat de exercițiile efectuate chiar înainte de auscultare.

Caracteristici asociate

- Faciesul mitral
- Atingerea impulsului apical cu un fior diastolic
- Dovezi de fibrilație atrială
- Dovezi de hipertensiune pulmonară
- Primul zgomot puternic al inimii
- Snap de deschidere (OS)
- Componenta pulmonară puternică (P₂) a celui de-al doilea zgomot cardiac în hipertensiunea pulmonară.
- Suflu pansistolic de regurgitare tricuspidiană în cazuri avansate cu dilatare ventriculară dreaptă.
- Suflu diastolic precoce de regurgitare pulmonară în hipertensiunea pulmonară avansată.

Carey Coombs Murmur de cardită reumatică**Murmur**

- Suflu medio-diastolic moale, bine localizat la apex

Caracteristici asociate

- Febră
- Poliartrita migratoare
- Noduli subcutanați
- Eritem marginat
- Coreea
- Dovezi ale miocarditei cum ar fi tahicardie, al treilea și al patrulea zgomot cardiac, galop însumat, calitatea „tic-tac” a zgomotelor cardiace, aritmii și insuficiență cardiacă.
- Dovezi de endocardită cum ar fi suflu pansistolic apical de insuficiență mitrală și suflu bazal diastolic precoce de regurgitare aortică.
- Dovezi de pericardită cum ar fi durerea pericardică și frecarea pericardică.

Mixom atrial stâng

- Mixoma atrial stâng este o tumoare benignă, polipoidă, pedunculată, care provine din atrul stâng. Obstrucționează valva mitrală, rezultând suflu de stenoză sau regurgitare. Diagnosticul se face prin ecocardiografie și **RMN cardiac**. Excizia chirurgicală este necesară din cauza complicațiilor, inclusiv moartea subită.

Murmur

- Suflu medio-diastolic, adesea cu o accentuare presistolă, se aude cel mai bine la apex. Caracterul și durata murmurului variază din când în când sau odată cu schimbarea poziției pacientului.

Caracteristici asociate

- Incidență mai mare la femei.
- Caracteristicile sistemice precum febra, oboseala, anemia și pierderea în greutate sunt foarte frecvente (în 90%).
- Embolizarea sistemică a fragmentelor tumorale sau a cheagurilor de suprafață este frecventă.
- Pot apărea hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă.
- Primul sunet al inimii este puternic.
- Componenta pulmonară (P₂) a celui de-al doilea zgomot cardiac este de obicei puternică.
- „Tumour plop” este un sunet diastolic timpuriu.
- **(MR)** asociată.
- Anemia și creșterea nivelului de VSH, CRP și globulină.

- Prezența simptomelor constituționale, persistența ritmului sinusal, durata mai scurtă a bolii și caracterul schimbător al suflului cu postura și timpul diferențiază mixomul atrial stâng de stenoza mitrală reumatică.

Suflu Austin Flint de regurgitare aortică (AR)

Murmur

- Suflu medio-diastolic zgomotos, fără accentuare presistolă chiar și în prezența ritmului sinusal. Cel mai bine se aude la vârf. Este separat de suflul diastolic precoce al AR

Caracteristici asociate

- Semne periferice de regurgitare aortică
- Precordiul hiperdinamic
- Impulsul apical hiperdinamic care este deplasat în jos și în afară
- Zgomotul al treilea al inimii din ventricul stâng
- Suflu diastolic precoce de regurgitare aortică în zona Erb sau zona aortică
- Suflu sistolic de eiecție aortică din cauza debitului crescut

Insuficiență mitrală (MR), defect septal ventricular (VSD) și canal arterial persistent (PDA)

- Aceste afecțiuni sunt asociate cu un flux crescut de sânge prin valva mitrală, rezultând un suflu mijlociu diastolic.

Murmur

- Suflu mijlociu diastolic, care se aude cel mai bine la vârf.

Caracteristici asociate

- Toate aceste afecțiuni au ca rezultat un apex hiperdinamic care este deplasat în jos și în afară și zgomot al treilea al inimii ventricularului stâng.
- Insuficiența mitrală (**MR**).
 - Fior sistolic la vârf
 - Primul zgomot al inimii
 - Suflu pansistolic la apex iradiază spre axilă și spate
- Defectul septului ventricular
 - Fior sistolic la al treilea sau al patrulea spațiu intercostal stâng
 - Al doilea zgomot al inimii larg divizat, dar mobil
 - Suflu pansistolic maxim la al treilea sau al patrulea spațiu intercostal stâng și iradiază pe tot precordiul
- Ductus arteriosus persistent
 - Fior continuu la marginea sternului din stânga sus
 - „Suflu de mașinărie” continuu cu accentuare sistolică tardivă la marginea sternală stângă sus

Stenoza tricuspidiană (TS)

Murmur

- Suflu mijloc-diastolic, adesea cu o accentuare presistolă, cel mai bine se aude la marginea sternală stângă inferioară (zona tricuspidiană). Suflul crește în timpul inspirației (semnul lui De-Carvalho).

Caracteristici asociate

- Edem refractar și ascită
- Hepatomegalie cu pulsații presistolice
- Creșterea presiunii venoase jugulare cu valuri a proeminente (valuri a gigant) și coborâre *x lentă*
- Primul zgomot puternic al inimii și sistemul de operare tricuspida

Defect septal atrial (ASD) și insuficiență tricuspidiană (TR)

- Aceste afecțiuni sunt asociate cu un flux crescut de sânge prin valva tricuspida, rezultând MDM.

Murmur

- Suflu mijlociu diastolic, care se aude cel mai bine la marginea sternală stângă inferioară (zona tricuspidiană)

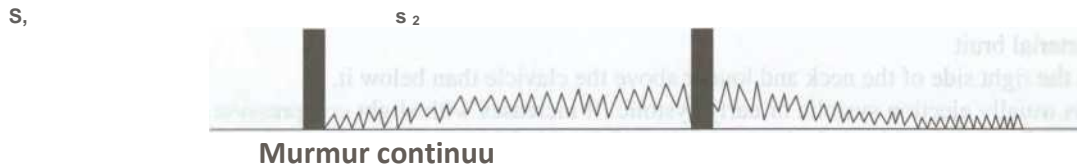
Caracteristici asociate

- Defect septal atrial
 - Precordiul hiperdinamic

- Pulsații în al doilea spațiu intercostal stâng
- Divizarea largă și fixă a celui de-al doilea zgomot cardiac
- Suflu sistolic de ejecție la al doilea spațiu intercostal stâng (zona pulmonară)
- Regurgitarea tricuspidiană
 - Hepatomegalie cu pulsații sistolice
 - Presiune jugulară crescută cu valuri *v proeminente* și coborâre y rapidă
 - Suflarea suflu pansistolic la marginea sternală inferioară stângă, care se intensifică în timpul inspirației

Q. Enumerați cauzele comune ale murmurului continuu.

- Suflurile continue încep în sistolă, ajung în apropierea celui de-al doilea zgomot cardiac și continuă în diastolă.



Cauze

Suflu continuu

- Ductus arteriosus persistent (marginea sternală stângă sus)
- Șunturi produse chirurgical în tetralogia Fallot (dreapta sau stânga sau sternul superior)
- Fistulă arteriovenoasă sistemică (direct peste fistulă)
- Coarctarea aortei (posterior peste coloana vertebrală și peretele toracic lateral)
- Fistula arteriovenoasă pulmonară (peste lobul inferior sau lobul mijlociu drept al plămânului)
- Fistulă arteriovenoasă coronară (regiune apicosternală)
- Originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară
- Ruptura anevrismului sinusului Valsalva (al patrulea spațiu intercostal stâng)
- Zumbet venos jugular (aspectul medial al fosei supraclaviculare drepte)
- Suflul mamar (bordul sternal din dreapta sau din stânga, de la al doilea la al patrulea spațiu intercostal)

Î. Scrieți o scurtă notă despre murmurul nevinovat.

Q. Descrieți pe scurt despre zumbetul venos (zumbetul venos jugular; zumbetul venos cervical).

Î. Explicați suflul mamar.

- Suflurile nevinovate sunt cele care nu se datorează unor leziuni recunoscute ale inimii sau ale vaselor de sânge. Ele sunt cele mai frecvente la copii și adolescenți.

Ce nu este un murmur inocent?

- Suflu diastolic
- Suflu puternic, gradul IV sau mai sus
- Suflu regurgitant (pansistolic).
- Murmururile asociate cu un clic
- Murmururile asociate cu alte semne sau simptome (de exemplu cianoză)
- Al doilea zgomot cardiac anormal (divizat fix sau simplu)

Tipuri de murmur inocente

- Suflu de ejecție pulmonară
 - Are originea în zona de ieșire a ventriculului drept către arterele pulmonare.
 - Este ascuțit și se aude cel mai bine cu diafragma stetoscopului în al doilea spațiu intercostal stâng (zona pulmonară) cu radiații la marginea sternală inferioară și la vârful stâng.

- Suflu este de obicei sistolic de ejeecție și se aude la începutul sistolei sau la mijlocul sistolei. Este mai tare la expirarea culcat și ținut. Se aude mai clar în situațiile de debit cardiac crescut precum febra, anxietatea, boala acută și post-efort; scade odată cu manevra Valsalva și poziția în picioare.
- Spre deosebire de stenoza valvulară pulmonară, nu există niciun clic sau fior de ejeecție.
- Cel mai frecvent la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 8 și 14 ani, în special cei cu pectus excavatum sau cifoscolioză.
- Suflu vibrator sau murmur lui Still
 - Se găsește la mulți copii de vârstă școlară.
 - Cel mai bine se aude la marginea sternului din stânga inferioară sau la vârful cu radiație largă.
 - Suflu este, de obicei, sistolic de ejeecție sau sistolic precoce, cu o calitate muzicală sau sonoră. Ea crește cu pacientul întins și scade în postura erectă. Suflul poate dispărea la extensia gâtului.
 - Rezultă din modificările fluxului produse de trecerea de la ventriculul stâng la aortă. Cu toate acestea, patogenia exactă nu este clară.
- Bătăuri arteriale supraclaviculare
 - Cel mai bine se aude pe partea dreaptă a gâtului și mai tare deasupra claviculei decât sub ea.
 - Suflu este de obicei sistolic de ejeecție sau sistolic precoce. Crește cu compresia ușoară a arterei subclaviei și scade sau dispare cu compresia marcată a arterei subclaviei și hiperextensia umărului.
 - Acest murmur se găsește mai ales la adolescenți și adulții tineri și este scăzut și de intensitate scăzută, uneori asociat cu un ușor fior al gâtului.
- Zumzet venos (zumzet venos jugular; zumzet venos cervical).
 - Cel mai bine se aude la rădăcina gâtului peste partea medială a fosei supraclaviculare (doar lateral față de sternocleidomastoid) cu capul întors în direcția opusă. Este mai frecventă pe partea dreaptă.
 - Suflu este un suflu continuu care crește la ridicare. Descrăște la culcare și este ștersă prin compresia venei jugulare interne și prin întoarcerea gâtului spre partea laterală a suflului.
 - Are originea acolo unde venele jugulare, subclaviere și brahiocervicale se unesc cu vena cavă superioară.
 - Detectat în principal la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 8 ani.
- Sufleu mamar
 - Cel mai bine se aude la marginea sternală dreaptă sau stângă, extinzându-se de la al doilea la al patrulea spațiu intercostal.
 - Suflul este un suflu continuu cu accentuare sistolică. Apare la sfârșitul sarcinii și în timpul alăptării. Suflul este șters prin apăsarea fermă cu stetoscopul. Dispare după alăptare.

Î. Cum diferențiezi astmul bronșic de astmul cardiac?

Astmul bronșic	Astmul cardiac
<ul style="list-style-type: none"> • Durată mai lungă a dispneului • Apare de obicei la primele ore ale dimineții • Sputa slabă albicioasă • Fără cardiomegalie • Nici un al treilea zgomot cardiac • Dovezi de boală pulmonară • Predominant rhonchi • De obicei ameliorată de bronhodilatatoare • Radiografia toracică arată hiperinflație și normalitate dimensiunea inimii • Electrocardiograma este de obicei normală 	<ul style="list-style-type: none"> • Durată mai scurtă a dispneului • Apare de obicei la 2-3 ore după somn • Spumă spumoasă roz copioasă • Poate fi prezentă cardiomegalie • Se aude al treilea zgomot cardiac • Dovezi de boală cardiacă • Începe cu crepitații bazale fine • De obicei ameliorată stând în picioare sau diuretice • Radiografia toracică arată cardiomegalie și altele dovezi de edem pulmonar • Electrocardiograma este de obicei anormală

Capitolul 8

Boli ale tractului gastro-intestinal Sistem

Î. Care sunt cauzele comune ale pierderii poftei de mâncare (anorexie)?

- Infecții - febră virală și tuberculoză pulmonară.
- Cauze endocrine - hipotiroidism, boala Addison, hiperparatiroidism și panhipopituitarism
- Boli hepatice - hepatită și ciroză
- Boala renală - insuficiență renală cronică
- Afecțiuni maligne - carcinom stomacal, pancreas sau orice altă afecțiune malignă
- Leucemii și limfoame
- Psihiatrică - depresie și anorexie nervoasă

Î. Care sunt cauzele comune ale vărsăturilor persistente?

- Urgențe abdominale acute sau abdomen chirurgical - apendicită acută, pancreatită acută, colecistită acută, obstrucție intestinală și peritonită acută
- Refluxul gastroesofagian și gastropareza
- Infecții sistemice acute cu febră - hepatită, infestări virale, bacteriene și parazitare ale intestinului
- Tulburări ale sistemului nervos central - creșterea tensiunii intracraniene, tumori cerebrale, meningită și encefalită
- Tulburări ale labirintului sau ale conexiunilor sale - migrenă acută, labirintită acută și boala Meniere
- Tulburări endocrine - cetoacidoză diabetică, criză suprarenală și grețuri matinale de la începutul sarcinii
- Insuficiență cardiacă congestivă și infarct miocardic acut
- Vărsături psihogenice

Î. Care sunt cauzele sughitului la un bărbat în vârstă? Oferă tratamentul simptomatic al sughitului.

- Sughitul este un fenomen care rezultă din contracția involuntară spasmodică bruscă a diafragmei cu glota rămasă închisă.
- Cauze
 - Ingestia grăbită de alimente și lichide
 - Iritație a nervului frenic de la compresie de către tumori, pericardită, mediastinită, intervenții chirurgicale la torace și abdomen
 - Accidente cerebrale, encefalită, tumori cerebrale, insuficiență renală, insuficiență hepatică, cetoacidoză diabetică, - insuficiență respiratorie și dezechilibru electrolitic
 - Iritația locală a diafragmei din distensia gazoasă a stomacului și intestinelor, abces subfrenic, peritonită și infarct miocardic acut
 - Psihogen
 - Obscur

Tratament simptomatic

- Bea apă rece
- Presiune peste globii oculari
- manevra Valsalva
- Trageți de limbă
- Respirând într-o pungă de hârtie
- Infiltrarea locală a nervului frenic cu procaină
- Terapie medicamentoasă:
 - Clorpromazină 25-50 mg oral sau intramuscular
 - Domperidonă 10 mg de trei ori pe zi

- Metoclopramidă 10 mg de trei ori pe zi
- Xylocaine viscus 15 ml de trei ori pe zi

Q. Definiți constipația. Care sunt cauzele comune ale constipației? Discutați pe scurt despre gestionarea acestuia.

- Constipație – pacienții care au mișcări intestinale mai puțin de trei ori pe săptămână. Dacă scaunul este greu și greu de eliminat, pacientul este constipat, indiferent de frecvență.

Roma III Criterii pentru Definirea Constipatiei

- Două sau mai multe dintre următoarele timp de cel puțin 12 săptămâni cu luni de debut:
 - Strecurarea în timpul ;,,,:25% din defecații
 - Scaune nodulare sau dure în cel puțin 25% din defecații
 - Senzație de evacuare incompletă pentru cel puțin 25% din defecații
 - Senzație de obstrucție sau blocaj anorectal pentru cel puțin 25% din defecații
 - Evacuarea digitală pentru a facilita ;,,,:25% defecatii
 - Mai puțin de trei defecații pe săptămână
- Scaunele moale sunt rareori prezente fără utilizarea laxativelor
- Criterii insuficiente pentru sindromul colonului iritabil

Cauze

B. Boli miopatiche

Acute

- Dehydration
- Acute intestinal obstruction
- Acute appendicitis

Chronic

I. Functional

A. Rectal stasis

- Faulty habits Impaired consciousness
- Painful anal area (anal fissure)

B. Colonic stasis

- Decreased food intake
- Decreased fibre residue
- Endocrine dysfunction

C. Irritable bowel syndrome

II. Organic

A. Endocrine and metabolic diseases

- Myxoedema Diabetes mellitus
- Hypercalcaemia
- Hyperparathyroidism

amiloidoza

Scleroza sistemică

- Distrofia miotonică

C. Boli neurologice

Neuropatie autonomă

Boala cerebrală

boala Hirschsprung

Scleroza multiplă boala Parkinson

- Boli ale măduvei spinării

D. Boli structurale

- Fisura anale

hemoroizi

- Megacolon

- Diverticulita

E. Condiții psihologice

Depresie

F. Medicamente (antiacide, anticolinergice, antidepresive, antihistaminice, calciu, blocante ale canalelor de calciu, clonidina, diuretice, fier, opioide)

G. Alții

E Presiunea pe rect de la tumori sau uter gravid

Investigatii

- Hemoleucograma completă, glicemia, hormonul de stimulare a tiroidei, nivelurile de calciu și creatinina
- Examinarea scaunului, inclusiv sânge ocult
- Sigmoidoscopie sau colonoscopie pentru a exclude cancerul de colon în:
 - Pacienți cu vârsta peste 50 de ani
 - Pacienți cu sângerare rectală concomitentă sau scădere în greutate
 - Pacienți cu scaune hemo-pozitive sau anemie cu deficit de fier
- Altele — timpul de tranzit colonic, manometria ano-rectală și testul de expulzie cu balon

Tratament

- Eliminați medicamentele ofensatoare
- Tratați starea medicală de bază care cauzează constipație
- Dacă nu se identifică o cauză secundară a constipației, tratament empiric pentru constipația funcțională
 - Metode non-farmacologice pentru a îmbunătăți regularitatea intestinului
 - Laxative

Tratament non-farmacologic

- Păstrați un jurnal pentru frecvența scaunului, consistența, dimensiunea și gradul de efort. Mulți pacienți cred în mod incorect că trebuie să aibă o mișcare intestinală în fiecare zi.
- Pacienții ar trebui educați cu privire la recunoașterea și răspunsul la dorința de a face nevoile.
- Pacienții trebuie încurajați să încerce defecarea dimineața, când intestinul este mai activ și la 30 de minute după masă, pentru a profita de reflexul gastrocolic.
- Pacienții trebuie încurajați să își mărească aportul de alimente bogate în fibre, cum ar fi tărațe, fructe, legume și nuci.
- Hidratare adecvată
- Pacienții trebuie încurajați să fie cât mai activi fizic

Laxative

- Laxative în vrac
 - Conțin produse solubile (ispaghula sau psyllium, pectină sau guar) sau insolubile (metil celuloză)
 - Absoarbe apa din lumenul intestinal pentru a crește masa scaunului și a înmuia consistența scaunului
 - În general bine tolerat
 - Balonarea și producția excesivă de gaze pot fi efectele adverse
- Laxative emoliente (emoliente pentru scaun)
 - Includeți docusat de sodiu și docusat de calciu
 - Acționează prin scăderea tensiunii superficiale, permițând apei să intre mai ușor în intestin
 - În general bine tolerat
 - Folositi pentru pacienții cu fisuri anale sau hemoroizi care provoacă defecație dureroasă
- Uleiul mineral nu este recomandat din cauza potențialului de epuizare a vitaminelor solubile în grăsimi și a riscului de aspirație
- Laxative Osmotice
 - Agenți hiperosmolari care provoacă secreția de apă în lumenul intestinal prin activitate osmotică
 - Acestea includ:
 - Hidroxid de magneziu (lapte de magnezie), citrat de magneziu și bifosfat de sodiu, care sunt relativ sigure, dar pot precipita hipokaliemie, supraîncărcare cu lichide și sare și diaree. Acestea sunt evitate la pacienții cu insuficiența cardiacă congestivă și insuficiența renală cronică.
 - Sorbitol și lactuloză care sunt metabolizate de bacterii în hidrogen și acizi organici. Absorbția slabă a acestor agenți poate duce la flatulență și distensie abdominală.
 - Polietilenglicolul este un laxativ sigur și eficient.
- Laxative stimulatoare
 - Include senna, ulei de ricin, picosulfat de sodiu și bisacodil (disponibil și ca supozitor)
 - Crește motilitatea intestinală și secreția de apă în intestin
 - Ingestia zilnică continuă poate produce hipokaliemie și enteropatie cu pierdere de proteine
- Agenții prokinetici îmbunătățesc motilitatea GI prin creșterea frecvenței contracțiilor din intestinul subțire sau făcându-le mai puternice, dar fără a le perturba ritmul.
 - Mosapridă, itopridă, levosulpiridă și prucalopridă
- Alții
 - Linaclotida este un agonist peptidic absorbit minim al receptorului guanilat ciclază-C care stimulează secreția și tranzitul lichidului intestinal. Reduce activarea neuronilor senzitivi ai colonului, reducând astfel durerea, activează neuronii motori ai colonului, crescând contracția mușchilor netezi și promovând mișcările intestinale.
 - Lubiprostone activează canalele de clorură de pe celulele epiteliale intestinale, secretând astfel clorură și apă în lumenul intestinal. Poate fi utilizat în sindromul colonului iritabil predominant constipație

Q. Enumerați cauzele comune ale diareei la tropice.**Gastroenterita indusă de toxine**

- Toxine preformate
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Bacillus cereus*
- Enterotoxine produse în intestin
 - *Vibrio cholerae*
 - *E. coli* (enterotoxigenă)
 - *Clostridium perfringens*
 - *Clostridium difficile*

Gastroenterita datorată modificărilor mucoasei

- Alterarea mucoasei fără invazie
 - *Rotavirus*
 - agent Norwalk
- Invazia mucoasei cu distrugere
 - *Shigella*
 - *E. coli* (enteroinvaziv)
 - *Campylobacter*
 - *Yersinia enterocolitica*
 - *Salmonella*
 - *Entamoeba histolytica*
- Alte cauze
 - Metale grele (arsenic)
 - Glutamat monosodic
 - Ciuperci

Q. Enumerați cauzele intestinale ale diareei cronice.**1. Infecții enterice cronice**

- *Salmonella*
- *Streptococ*
- ciuperci
- Viruși

2. Cauze parazitare

- Colita amibiană
- Giardioza
- *Leishmania donovani*
- *Strongyloides stercoralis*
- Trichuriasis
- *Cryptosporidium*
- *Microsporidium* (frecvent la pacienții cu SIDA)

3. Sindromul de malabsorbție

- 4. Postoperator - enterocolostomie
- 5. Fistule intestinale, biliare și gastrice
- 6. Pelagră
- 7. Boli inflamatorii intestinale
 - Colita ulcerativă
 - boala Crohn

8. Tuberculoza intestinală**9. Diverticulită, neoplasme****10. Colită datorată medicamentelor - mercur, arsenic****11. Abuz de laxativ****12. Diverse - hipertiroidism, leziuni cauzate de****Î. Ce este otrăvirea alimentară :**

- Un focar de boală alimentară, în care un grup de doi sau mai mulți indivizi dezvoltă simptome similare în urma ingerării unui aliment comun.
- Cea mai comună formă de otrăvire alimentară este gastroenterita după consumul de alimente care conțin toxine preformate sau organisme care produc toxină în intestin.
- Cauzele comune au fost enumerate mai sus la „cauze comune ale diareei la tropice”.
- În cazul ingerării alimentelor contaminate cu toxină preformată, simptomele tulburărilor gastrointestinale superioare acute (greață și vărsături) încep în decurs de 6 ore de la ingestie. Dacă hrana conține organisme care produc toxine în intestin, principala caracteristică este diareea care se dezvoltă de obicei în 6-72 de ore de la expunere.
- Botulismul este, de asemenea, un tip de otrăvire alimentară care nu produce simptome de gastroenterită.

Î. Cum veți evalua și gestionați un pacient cu diaree acută?

- Diareea acută este definită ca scaun cu conținut crescut de apă, volum (cel puțin 200 g/zi) sau frecvență (cel puțin de trei ori pe zi) care durează <2 săptămâni.

Evaluarea unui pacient cu diaree acută

- Evaluați pentru:
 - Severitatea deshidratării
 - Cerință pentru orice teste de diagnostic
 - Orice cauză specifică evidentă
 - Cerință pentru orice tratament

Istorie

- Duration of diarrhoea
- Stool volume
- Frequency of loose stools
- Appearance of stools (e.g. rice water)
- Associated blood or mucus in the stools
- Associated pain abdomen, fever
- Associated with vomiting
- Debitul de urină
- Orice schimbare a nivelului de conștiință
- Orice alt membru al familiei sau asociat apropiat afectat
- Istorie de mâncare afară în trecutul recent
- Dacă pacientul ia antibiotice
- Ocupația pacientului

Examinare

- Evaluați pulsul, tensiunea arterială (inclusiv modificări posturale), turgența pielii, uscarea mucoaselor, starea mentală și orice respirație acidotică.
- Evaluați forța musculară și reflexele musculare, deoarece acestea pot fi reduse în hipokaliemie.
- Examinați abdomenul pentru a exclude orice cauză chirurgicală, inclusiv obstrucția intestinală.

Investigații de laborator

- Studiile de laborator, în general, nu sunt de obicei utile în tratamentul acut al unui pacient cu diaree, deoarece majoritatea cazurilor sunt autolimitante.
- Investigații diagnostice specifice pot fi necesare pentru pacienții cu deshidratare severă, febră persistentă, scaun cu sânge sau imunosupresie și pentru cazurile de infecție nosocomială suspectată sau focar.
- Un număr mare de leucocite cu deplasare spre stânga sugerează o infecție bacteriană invazivă, dar este posibil să nu fie întotdeauna prezentă.
- Lactoferina - un marker pentru leucocite care este eliberat de celulele deteriorate și crește în declanșarea infecțiilor bacteriene.
- La pacienții cu deshidratare severă, verificați electroliții și starea acido-bazică. Diareea severă produce acidoză metabolică.
- Obțineți hemoculturi atunci când se suspectează o bacteriemie sau o infecție sistemică.
- În cazurile severe, examinați scaunul pentru prezența leucocitelor, celulelor roșii și chisturii sau trofozoizilor. Căutați, de asemenea, motilitatea sată caracteristică a organismelor *V. cholerae*.
- Cultură de scaun dacă pacientul are scaun cu sânge puternic, deshidratare severă, semne de boală inflamatorie, simptome care durează mai mult de 3-7 zile sau imunosupresie.
- *Clostridium difficile* A și B pentru pacienții care dezvoltă diaree inexplicabilă după spitalizare sau în timpul sau după utilizarea antibioticelor.

Severitatea deshidratării

Caracteristici	Deshidratare ușoară			Deshidratare moderată	Deshidratare severă
• Debitul de urină	Normal			Redus	Redus semnificativ
• Nivelul de conștiință	Normal			Normal	Deprimat
• Mucoasa bucală	Uscat			Marcat uscat	Uscat
• Pielea	Normal			Rece	Miros, pestricat
• Turgescul pielii	Normal			Redus	Redus semnificativ
• Ochii	Normal			Scufundat	Scufundat semnificativ
• Frecvența pulsului	Creștere	normală	sau	tahicardie	Tahicardie marcată
• Tensiunea arterială	Normal			Scădere posturală sau	Șoc
• Respirația	Normal			Normal	Acidotic
• Starea psihică	Normal sau iritabil			Letargic	Comatoasă
• Greutatea specifică a urinei	<1,020			>1.020	>1.035
• Ureea din sânge	Normal			Normal spre ridicat	Ridicat

Diagnostic

- Perioada de incubație la un pacient cu diaree toxigenă (de obicei asociată cu vărsături) este mai scurtă (2-12 ore) în comparație cu cea din diareea inflamatorie.
- Debut brusc în diareea toxică în timp ce este subacută în diareea inflamatorie.
- Prezența febrei, sensibilitatea abdominală severă sau tenesmus sugerează colită inflamatorie.
- Vărsăturile care se dezvoltă brusc împreună cu diaree indică un eveniment mediat de toxine. Cu toate acestea, dacă sunt prezente și alte caracteristici asociate, cum ar fi durerea de cap și febra, este posibilă infecția.
- Diareea cu sânge sugerează infecția cu *Shigella*, *E. coli* sau *E. histolytica*.
- Dacă pacientul a luat anterior un antibiotic, luați în considerare *Cl. infecție dificile*.
- Focarele indică GE toxigenă.
- Dacă scaunul nu are leucocite, luați în considerare cauzele induse de toxine. Dacă sunt prezente leucocite sau boala continuă, luați în considerare cauzele inflamatorii (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli*, *Entamoeba* și *Cl. difficile*).

Intestinul subțire versus diareea intestinului gros

- Diareea intestinului subțire
 - Caracterizat printr-o diaree apoasă și de volum mare
 - Sunt prezente crampe abdominale, balonare și formare de gaze asociate
 - Febră mai puțin frecventă
 - Fără tenesmus
 - Fără celule inflamatorii în scaun
- Diareea intestinului gros
 - Mișcări intestinale frecvente, de volum mic, adesea dureroase, cu tenesmus
 - Febra și scaunele cu sânge sau mucus sunt frecvente
 - Durere strânsătoare în abdomenul inferior
 - Globule roșii și celule inflamatorii din scaun

management

- Majoritatea cazurilor sunt autolimitate și necesită doar terapie cu fluide.

Rehidratare

- Diareea indusă de toxine produce scaune care sunt aproape izotonice. Concentrațiile de sodiu și clorură sunt puțin mai mici decât cele din plasmă, în timp ce concentrația de bicarbonat este dublu față de cea a plasmei. Scaunele conțin și o cantitate semnificativă de potasiu.
- În diareea inflamatorie, pierderea electrolitică este mai mică în comparație cu diareea toxigenă.
- Soluție de rehidratare orală (**SRO**)
 - Exploatează absorbția sodiului cuplat cu glucoză, care rămâne intactă chiar și în diareea severă.
 - În mod tradițional, SRO se prepara prin adăugarea a 3,5 g de clorură de sodiu (trei-patru linguriță de sare), 2,5 g de bicarbonat de sodiu (1 linguriță de bicarbonat de sodiu) sau 2,9 g de citrat de sodiu, 1,5 g de clorură de potasiu (1 cană de ceașcă de portocale) și suc de glucoză (două 24 g de banane) zahăr) la un litru de apă fiartă. Soluția finală conține 90 mmol de sodiu, 20 mmol de potasiu, 80 mmol de clorură, 30 mmol de bicarbonat și 111 mmol de glucoză/L (osmolaritate 331 mOsm/L).
 - În prezent, SRO cu osmolaritate mai mică este utilizată deoarece reduce debitul de scaun și vărsăturile, precum și necesitatea rehidratării intravenoase în comparație cu SRO standard. Conține 13,5 g glucoză, 2,6 g clorură de sodiu, 1,5 g clorură de potasiu și 2,9 g citrat trisodic cu concentrații finale de sodiu 75 mmol/L, clorură 65 mmol/L, potasiu 20 mEq/L, glucoză 75 mmol/L de osmol/L și citrat cu osmol/L/L. 245 mOsm/L.
- Fluide intravenoase
 - Pentru deshidratare moderată până la severă.
 - Soluția salină normală nu este ideală deoarece nu are potasiu și bicarbonat.
 - De obicei se administrează lactat de Ringer.
 - În cazurile severe se administrează lichide cu o rată de 20 ml/kg/oră în primele 2-3 ore. Dacă pacientul se îmbunătățește, reduceți rata la 10 ml/kg/oră pentru următoarele 2-4 ore.
 - Începeți terapia concomitentă de rehidratare orală.

Hrănirea timpurie

- Realimentarea precoce scade permeabilitatea intestinală cauzată de infecții, reduce durata bolii și îmbunătățește rezultatele.

Adsorbanți

- Caolinul poate fi util la unii pacienți, deoarece absoarbe toxina.
- Nu influențează evoluția bolii.

Medicamente antimotilitate

- Luați în considerare acești agenți pentru tratamentul simptomatic al diareei induse de toxine numai la adulți.
- Poate fi administrat în diaree inflamatorie, fără sânge, împreună cu antibiotice.
- Nu trebuie utilizat la copii mici și vârstnici.
- Diverși agenți sunt:
 - Opiacee (de exemplu morfină și codeină). Poate produce depresie respiratorie.
 - Combinație de difenoxilat/atropină. Poate produce depresie respiratorie și efecte secundare anticolinergice.
 - Loperamida are cele mai puține efecte secundare dintre toți agenții antimotilitate. Doza este de 2 comprimate a câte 4 mg fiecare initial, apoi 2 mg după fiecare scaun neformat, sa nu depasească 16 mg/zi timp de 52 zile.
 - Subsalicilatul de bismut acționează ca un agent antisecretor și poate oferi o ușurare clinică eficientă fără efecte secundare semnificative. Doza este de 1 comprimat la fiecare 30 de minute pentru un total de 8 doze sau 60 ml la fiecare 6 ore.

Agenți antisecretori

- Racecadotril
 - Reduce hipersecreția de apă și electroliți în lumenul intestinal
 - Inhibă encefalinaza, o enzimă care degradează encefalinele
 - Doza este de 100 mg TID
 - Trebuie utilizat numai la pacienții cu diaree acută și apoasă
 - Contraindicat în insuficiență renală, sarcină și alăptare

Antispastice

- Antispastice ușoare (dicyclomină și hioscină) la pacienții cu crampe abdominale semnificative.

Antibiotice

- Antibioticele pot fi utilizate în următoarele situații:
 - Pacienți simptomatici cu diaree inflamatorie (febră mare, toxicitate și dureri abdominale)
 - Pacienți care prezintă o boală acută de dizenterie febrilă.
 - Diareea apare din cauza *Campylobacter jejuni*, unde utilizarea precoce a eritromicinei sau azitromicinei limitează durata bolii.
- *E. coli* producătoare de toxină Shiga (de exemplu, diaree cu sânge), antibioticele trebuie evitate deoarece pot crește riscul de sindrom hemolitic uremic.
- Antibioticele utilizate în mod obișnuit sunt chinolonele (norfloxacină 400 mg și ciprofloxacină 500 mg, ambele administrate de două ori pe zi sau levofloxacină 500 mg administrată o dată pe zi) timp de 3-5 zile.
- La pacienții cu suspiciune de holeră, se administrează doxiciclină în doză de 300 mg ca doză unică. Alternativele includ trimetoprim-sulfametoxazol, furazolidona și norfloxacină.

Probioticele

- Probioticele sunt recomandate în mod obișnuit de către medici pentru a limita durata diareei. Acești agenți sunt utilizați împreună cu SRO.

Zinc

- La copiii cu vârsta peste 6 luni, suplimentarea cu zinc ajută la tratarea și prevenirea diareei acute.

Î. Care sunt cauzele sângelui și mucusului cronic în scaun? Menționați investigațiile făcute în astfel de cazuri. Subliniați importanța examinării scaunului într-un astfel de caz.

Cauze

- | | |
|---------------------------|---|
| • Dizenteria amibiană | • Carcinom al intestinului gros inferior – rect, sigmoid și colon |
| • Dizenterie bacilară | • Diverticulita |
| • Colita ulcerativă | • Enterocolită necrozantă |
| • Boala Crohn | • Boala vasculară mezenterică |
| • Tuberculoza intestinală | |

Investigații

- Scaun
 - Macroscopia
Sânge proaspăt? Sânge alterat? Lipicios? Miros urât? Voluminos? Plutește în apă? Mucus?

- Microscopy
 - Ova
 - Cysts
 - Trophozoites
 - Bacteria
- Pus cells
- Red blood cells
- Macrophages

- Cultură și sensibilitate — crește organismul.
- Proctoscopia - detectează ulcere și tumori de rect și masele de pile.
- Sigmoidoscopia - vizualizează colonul sigmoid, detectează ulcere și tumori.
- Colonoscopia - vizualizarea colonului.
- Clismă cu bariu - detectează excrescențe sau defecte de umplere, stricturi, ulcere și diverticule.
- Biopsia - a unui ulcer sau a unei creșteri poate fi făcută folosind sigmoidoscop sau colonoscop.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sângele ocult din scaun.

- Pacienții cu sângerare gastroduodenală de până la 60-100 ml pe zi pot avea scaune cu aspect normal (adică fără melanena).
- Pierderea de sânge din fecale la indivizi normali variază de la 0,5 la 1,5 ml pe zi; majoritatea testelor de sânge ocult în fecale încep să devină pozitive la un nivel de aproximativ 2 ml de pierdere de sânge pe zi.
- Sângele ocult în scaun este detectat prin testul guaiac - ar trebui efectuat timp de câteva zile succesive, deoarece sângerarea din tractul gastrointestinal este adesea intermitentă. Spre deosebire de credința anterioară, acest test este negativ la o persoană pe fier sau bismut.
- Alte teste includ teste imunochimice fecale și testul heme-porfirinei.

Condiții în care sângele ocult este pozitiv

- Sângerare gastrointestinală superioară - ulcer peptic, malignitate, gastrită, esofagită, varice
- Sângerare gastro-intestinală inferioară - malignitate, hemoroizi, diverticulită, boală inflamatorie intestinală, sprue celiacă
- Boala anchilostomusului
- Unii pacienți care iau aspirină sau steroizi (rar)
- Boala vasculară mezenterică
- Investigațiile includ colonoscopie, gastroduodenoscopia esofagului, enteroscopia, endoscopie capsulă, enterocliză, studii cu radionuclizi, CT abdomen și angiografie

Î. Care sunt cauzele hematemezei? Discutați despre managementul unui pacient cu sângerare gastrointestinală superioară.

- Sângerarea gastrointestinală superioară (UGI) indică sângerare proximală de joncțiunea duoden-jejunală (ligamentul lui Treitz).
- Se prezintă cu hematemeză, melaena sau ambele.

Etiologie

Cauze esofagiene

- Varicele esofagiene
- Esofagita
- Carcinom esofagian
- Sindromul Mallory-Weiss

Cauze gastroduodenale

- Gastrita erozivă sau duodenita
- Ulcere de stres

- Ulcer peptic (gastric și duodenal)
- Carcinom gastric

Cauze diverse

- Ruptura anevrismului de aortă
- Defecte de coagulare
- Angiodisplazie sau malformații vasculare

- Gastrita erozivă
 - Poate apărea după ingestia de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și alcool.
 - Poate apărea din cauza stresului, cum ar fi traume, arsuri, sepsis și șoc.
- Sângerarea variceală apare de obicei din cei 5 cm inferioare ai esofagului.
- Sindromul Mallory-Weiss este o cauză mai puțin frecventă a sângerării UGI. Rezultă dintr-o ruptură liniară în esofagul distal și stomacul proximal. În majoritatea cazurilor, un episod de senzație de vomă forțată precede apariția sângerării.

Caracteristici clinice

- Pacientul se prezintă cel mai adesea cu hematemeză și/sau melaena.
- Culoarea vornitusului depinde de cât timp a rămas sângele în stomac; sângele roșu aprins sugerează o hemoragie rapidă și semnificativă, în timp ce culoarea „măcinată de cafea” este în concordanță cu o sângerare mică.
- Melaena indică scaune negre de gudron. Apare atunci când mai mult de 60 ml de sânge sunt pierdute în tractul gastrointestinal superior.
- Trecerea sângelui sincer pe rect (hematochezie) în sângerare masivă.
- Ocazional, prezentare doar cu simptome de pierdere de sânge. Acestea includ amețeli, paloare extremă, șoc, angină sau sincopă.

Caracteristici care sugerează sângeri severe

- Prezența cheagurilor în vărsături
 - Sânge proaspăt în aspiratul nazogastric
 - Frecvența pulsului hematocheziei >20 bătăi/minut la schimbarea posturii de la întins în poziția șezând
 - Hipotensiune arterială și tahicardie
 - Scăderea tensiunii arteriale sistolice >10 mmHg și creșterea
-

Diagnostic

- Antecedentele de ingerare de alcool sau droguri (AINS), traumatisme, arsuri sau sepsis sugerează sângerare din eroziuni gastrice.
- Antecedentele de utilizare a altor medicamente, cum ar fi agenți antiplachetari (aspirina, clopidogrel) și anticoagulante, indică un defect de coagulare.
- Un istoric care sugerează ulcer peptic (chiar dacă mulți pacienți cu ulcer peptic ar putea să nu prezinte un astfel de istoric).
- Antecedentele de icter, edem pedalier, distensie abdominală și prezența splenomegaliei, ascită, vene abdominale dilatate sau alte caracteristici ale insuficienței celulelor hepatice (nevi păianjen, eritem palmar, icter și ginecomastie) sugerează sângerare variceală.
- Hematemeza precedată de vomitare și un vornitus fără sânge sugerează o lacrimă Mallory-Weiss.
- Antecedentele de disfagie și pierdere în greutate înainte de sângerare sugerează o cauză malignă.

Investigatii

- Tip și potrivire încrucișată de sânge, hemoglobină și hematocrit, uree și creatinină din sânge, profil de coagulare, număr de trombocite și teste ale funcției hepatice. O creștere a ureei din sânge este asociată cu sângerarea GI superioară. În absența insuficienței renale, un raport dintre ureea și creatinina din sânge mai mare de 72 indică sângerare gastrointestinală superioară, mai degrabă decât o sângerare gastrointestinală inferioară.
- ECG, în cazul suspiciunii de sindrom coronarian acut.
- Aspirat nazogastric.
- Endoscopie GI superioară.
- Angiografie.

management

- În caz de sângerare masivă, resuscitați și completați volumul intravascular cu lichide și sânge înainte de orice măsuri de diagnostic și alte măsuri terapeutice. Scopul este menținerea hemoglobinei peste 7-8 g/dL.
- Evaluați pulsul, tensiunea arterială, hipotensiunea posturală, debitul de urină și nivelul de conștiență.
- Sânge pentru grupare și potrivire încrucișată și alte investigații.

Lavaj gastric

- Efectuați un lavaj gastric prin instilare a 500 ml de apă rece ca gheață sau de la robinet (ambele sunt la fel de eficiente) la fiecare 30-60 de minute.
- Nu aplicați aspirație puternică pentru aspirație, deoarece aceasta poate produce leziuni suplimentare

ale mucoasei care pot interfera cu interpretarea rezultatelor endoscopice.

- Adăugarea de noradrenalina în lichidul de spălare nu oferă beneficii suplimentare față de apa de la robinet.
- Lavajul duce la oprirea cel puțin temporară a sângerării la 80-90% dintre pacienți.
- Sonda nazogastrică trebuie păstrată timp de 24 de ore după încetarea sângerării pentru a facilita detectarea resângerării.
- Aspirația gastrică ajută la:
 - Evaluați rata sângerării.
 - Curățați stomacul înainte de endoscopie.
 - Îndepărtați sângele, reducând astfel riscul de encefalopatie la pacienții cu boală hepatică.
 - Diluați pepsina acidă în stomac, reducând astfel sângerarea de la eroziuni.

Endoscopie

- Endoscopie GI superioară de îndată ce pacientul este stabil hemodinamic. Dacă sângerarea sa oprit, aceasta poate fi amânată cu câteva ore. Ajută în:
 - Diagnosticul precoce.
 - Identificarea pacienților care pot resângera.
 - Tratatamentul afecțiunii de bază (de exemplu, scleroterapia în sângerarea variceală esofagiană).
- Caracteristici care indică un risc ridicat de resângere din cauza varicelor:
 - Varice de dimensiuni mari
 - Prezența varicelor fiice
 - Prezența petelor roșii vișinii peste varice
- Caracteristici care indică un risc ridicat de resângere din cauza ulcerului peptic:
 - Prezența unui cheag santinelă peste ulcer
 - Prezența vaselor de sânge expuse (vasele de sânge care nu sângerează) la baza ulcerului

Alte Investigatii

- Angiografie sau scanare cu radionuclizi pentru a delimita locul anatomic al sângerării, dacă endoscopia eșuează.

Alte strategii de management

Inhibitori ai pompei de protoni

- Omeprazol 40-80 mg intravenos urmat de perfuzie de 8 mg/oră
- Pantoprazol 40 mg intravenos urmat de perfuzie de 8 mg/oră

Plasma și trombocitele proaspete congelate

- Plasmă proaspătă congelată la pacienții cu sângerare activă și coagulopatie
- Transfuzia de trombocite la pacienții cu sângerare activă și trombocitopenie

Tamponadă cu balon, Vasopresină, Octreotidă

- Discutat sub „sângerare variceală”.

Măsuri terapeutice endoscopice

- Măsuri termice
 - Acestea includ utilizarea laserelor, coagularea cu plasmă cu argon, electrocoagularea și termocoagularea sondei de încălzire.
- Măsuri fără termică
 - Ligarea endoscopică a unei benzi a venei sângerânde și aplicarea unui clip arterial
 - Scleroterapia endoscopică (EST)
 - Injectarea de adrenalină diluată (1:10.000) în alicote de 1 ml în jurul punctelor de sângerare împreună cu lipici de fibrină

Medicament antifibrinolic

- Acidul tranexamic poate fi utilizat la pacienți selectați

Măsuri radiologice

- Embolizarea arterei hemoragice folosind cheag autolog, spumă de gel sau spirală metalică poate fi eficientă la unii pacienți la care angiografia este capabilă să localizeze locul sângerării.

Măsuri Chirurgicale

- Dacă sângerarea variceală nu poate fi controlată cu măsuri medicale, este necesară o intervenție chirurgicală de urgență. Aceasta include operația de șunt sau *tranzacția-devascularizarea* varicelor esofagiene.
- La pacienții cu ulcer hemoragic se are în vedere intervenția chirurgicală, dacă sângerarea nu poate fi controlată cu măsuri medicale sau dacă pacientul resângerează după controlul inițial.
- La pacienții cu eroziuni gastrice este necesară gastrectomia totală sau vagotomia cu drenaj, dacă măsurile medicale esuează.

Î. Enumerați cauzele comune ale pierderii în greutate.

Pierdere în greutate este definită ca pierdere a mai mult de 5% din greutatea corporală obișnuită în decurs de șase luni.

Cauzele pierderii în greutate

- Diabet zaharat
- Boli endocrine - hipertiroidism, feocromocitom, panhipopituitarism, insuficiență suprarenală
- Cauze gastrointestinale — sprue tropicale, pancreatită cronică, diaree cronică datorată colită ulceroasă și boala Crohn, infestări parazitare, malabsorbție
- Infecții - tuberculoză, infecții fungice, abces amebian, endocardită bacteriană, HIV
- Malignitate - orice malignitate ocultă, stomac, pancreas, ficat, limfom, leucemie
- Psihiatrică - anorexie nervoasă, depresie, schizofrenie
- Boala renală - insuficiență renală cronică
- Medicamente - anticonvulsivante, antidepresive, levodopa, digoxină, metformină, exenatidă, liraglutidă
- Diverse - boală pulmonară obstructivă cronică (cașexie pulmonară), insuficiență cardiacă cronică (cașexie cardiacă), demență, boala Parkinson, boala neuronului motor

Î. Care sunt cauzele glositei?

- Glosita este o inflamație a limbii și denotă durere și înroșire a limbii.

Cauze

- Deficit de complex B, anemie megaloblastică, ciroză, anemie pernicioasă, anemie feriprivă, pelagra, scarlatina, sifilis, gonoree și tuberculoză.

Î. Care sunt cauzele disfagiei? Cum veți investiga un caz de disfagie?

- Disfagia este definită ca o senzație subiectivă de dificultate sau anormalitate la înghițire.
- Odinofagia este definită ca durere în timpul înghițirii.

I. Congenital

- Congenital stenosis of oesophagus
- Tracheo-oesophageal fistula
- Congenital web

II. Acquired

- A. Causes within the oesophageal lumen
 - Foreign body
- B. Causes in the oesophageal wall
 - Strictures
 - Carcinoma oesophagus
 - Diverticulum
 - Reflux oesophagitis
 - Achalasia cardia
 - Plummer-Vinson syndrome
 - Oesophagitis (cytomegalovirus, herpes simplex, varicella-zoster, candida)
 - Diffuse oesophageal spasm
 - Chagas disease

C. Causes outside the oesophageal wall

- Thyroid swelling Secondaries in the neck
- Mediastinal nodes
- Mediastinal abscess
- Aortic aneurysm

D. Painful diseases of mouth and pharynx

- Stomatitis
- Tonsillitis
- Pharyngitis
- Retropharyngeal abscess

E. Neuromuscular disorders

- Bulbar paralysis
- Myasthenia gravis Polymyositis

F. Miscellaneous

- Sjogren's syndrome
- Rabies
- Tetanus

- În general, cauzele mecanice duc în mod obișnuit la disfagie pentru alimentele solide inițial, în timp ce pacienții cu tulburări de motilitate tind să se plângă de disfagie progresivă sau neprogresivă atât pentru lichide, cât și pentru solide de la început.

Investigatii

- Hemoglobină și frotiu periferic pentru anemie
- Radiografia toracică detectează gușa retrosternală, ganglionii limfatici mediastinali, anevrismele de aortă, malignitatea primară și secundară a plămânilor
- Înghițitura cu bariu detectează tumorile ca defecte de umplere sau stricturi (aspectul cozii de sobolan)
- Esofagoscopia permite îndepărtarea corpului străin, vizualizarea și biopsia tumorilor, ulcerelor, stricturilor etc.
- Scanarea CT a toracelui

- Biopsie din creștere, ulcer sau mucoasă inflamată
- Studii de motilitate esofagiană (manometrie esofagiană)

Î. Descrieți pe scurt despre sindromul Plummer-Vinson (sindromul Patterson-Kelly).

Î. Scrieți o scurtă notă despre disfagia sideropenică.

- Un sindrom caracterizat prin:
 - Disfagie la solide
 - Deficit de fier
 - Koilonychia
 - Glosita
- Disfagia se datorează unei rețe subțiri în zona postcricoidă. Rețeaua este formată din celule epiteliale degenerare.
- Se observă de obicei la femeile aflate în postmenopauză.
- Risc crescut de dezvoltare a carcinomului cu celule scuamoase al tractului gastrointestinal superior.
- Investigatii:
 - Hemoglobina și PCV scăzute.
 - Frotiul periferic arată anemie hipocromă microcitară.
 - Fierul seric este scăzut și capacitatea de legare a fierului este crescută.
 - Rezervele de fier din măduva osoasă sunt epuizate.
 - Rândunica cu bariu poate arăta rețeaua.
 - Videofluoroscopie și endoscopie mai bune decât înghițirea cu bariu.
- Tratament:
 - Tratamentul anemiei prin deficit de fier cu fier poate fi eficient în rezolvarea disfagiei.
 - Dilatație endoscopică.
 - Endoscopie de urmărire la intervale periodice pentru a detecta dezvoltarea carcinomului.

Î. Ce este boala de reflux gastro-esofagian (GERD; esofagită de reflux)? Care sunt mecanismele normale de prevenire a refluxului? Prezentați cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și tratamentul esofagitei de reflux.

- Mai multe mecanisme funcționează pentru a preveni refluxul conținutului gastric în esofag. Când aceste mecanisme eșuează, conținutul gastric refluxează în esofagul inferior. Reflux care provoacă simptome supărătoare sau mucoasă! leziunea esofagului se numește boala de reflux gastro-esofagian (GERD).
- Esofagita de reflux apare atunci când apărările mucoasei nu sunt capabile să contracareze daunele produse de acidul de reflux, pepsină și bilă.
- Esofagita severă poate produce ulceratii, sangerari si mai tarziu, strictura peptica.
- În esofagita de lungă durată, mucoasa esofagiană inferioară se poate schimba de la tip scuamos la tip columnar (mucoasa Barrett). Mucoasa Barrett este susceptibilă la ulcere, stricturi și modificări maligne (adenocarcinom esofag).

Mecanisme de prevenire a refluxului și a esofagitei de reflux

- Sfîcterul esofagian inferior (LES), la capătul inferior al esofagului sub diafragmă. Este un segment de 3-4 cm de mușchi neted circular contractat tonic la capătul distal al esofagului
- Mușchii striati ai crurei diafragmatice
- Valva anatomică cu clapă la joncțiunea esofagogastrică. **Menține** partea distală a LES în abdomen și menține unghiul lui His (vezi mai jos)
- Presiunea intra-abdominală întărește tonusul LES
- Intrarea oblică a esofagului în stomac (unghiul lui His)
- Undele peristaltice secundare din esofag curăță materialul refluxat
- Saliva înghițită neutralizează acidul refluxat

Cauze

- Hernie hiatală glisantă - În acest tip de hernie, joncțiunea esofagogastrică alunecă în sus prin diafragmă. Aceasta are ca rezultat:
 - a. Pierderea oblicității de intrare a esofagului în stomac.
 - b. Pierderea efectului de întărire al presiunii intraabdominale asupra LES (a se vedea mai sus).
 - Acești doi factori facilitează refluxul gastro-esofagian.
 - Deci, hernia hiatală facilitează refluxul gastro-esofagian, dar nu îl provoacă direct.
- Cardiomiectomia și vagotomia reduc eficiența LES.

- Sarcina, obezitatea, ascita, ridicarea de greutate și forțarea acționează prin creșterea presiunii intra-abdominale.
- Fumatul, alcoolul, alimentele grase și cofeina acționează prin reducerea tonusului sfincterului esofagian inferior.
- Dereglarea golirii gastrice din cauza obstrucției ieșirii gastrice, medicamentele anticolinergice și alimentele grase acționează prin creșterea conținutului gastric disponibil pentru reflux.
- Mesele de volum mare acționează prin mecanismul de mai sus.
- Scleroza sistemică.
- Medicamente (aminofilina, [3-agonisti, nitrati, blocante ale canalelor de calciu] care reduc tonusul LES.
- Buzunar acid - În perioada postprandială, un strat de suc gastric acid netamponat se află deasupra mesei, aproape de cardia; aceasta este cunoscută sub numele de buzunar de acid. O localizare mai proximală a pungii de acid este observată la pacienții cu BRGE.
- Hipersensibilitate la refluxul acid.

Helicobacter pylori

- *Helicobacter pylori*, o bacterie în formă de spirală situată în stratul mucos al stomacului, poate inhiba sau exacerba refluxul acid, în funcție de modul în care infecția afectează stomacul.
- Gastrita distală crește producția de acid gastric. În această afecțiune, eradicarea *H. pylori* nu numai că reduce riscul de ulceratie peptică, ci și riscul de reflux acid.
- Invers, gastrita atrofica generalizată scade producția de acid gastric; ca urmare eradicarea *H. pylori* poate crește severitatea refluxului.
- infecția cronică cu *H. pylori* este asociată cu un risc crescut de ulceratie peptică și cancer gastric, se recomandă eradicarea *H. pylori* chiar dacă *H. pylori* nu are un rol important în patogenia BRGE.

Caracteristici clinice

- Arsurile la stomac (piroza) sunt profund plasate în spatele sternului, care iradiază spre gât. Apare după mese, cauzată de aplecare, ridicare de greutate și încordare. Arsuri la stomac (apare la culcare în pat noaptea și apoi sunt ameliorate stând în picioare).
- Regurgitarea conținutului gastric în gură (eructație acidă) fără greață sau senzație de senzație asociată.
- Aspirația traheală cu tuse sau laringism sau pneumonie de aspirație rezultă din conținutul gastric regurgitat din gură.
- Odinofagie - înghițire dureroasă.
- Disfagie tranzitorie la solide din cauza spasmului esofagian.
- Disfagie persistentă la solide din cauza stricturilor sau dezvoltării carcinomului esofagian.
- Anemia cu deficit de fier din cauza pierderii de sânge.
- Simptomele extraesofagiene includ răgușeală, durere în gât, sinuzită, otita medie, tuse cronică, laringită, astm non-atopic, aspirație recurentă și fibroză pulmonară.

Complicații

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Esofagita • Ulcere esofagiene • esofagul Barrett • Carcinom esofag | <ul style="list-style-type: none"> • Stricturi • Pneumonie de aspirație • Anemia prin deficit de fier |
|---|--|

Simptome alarmante

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pierdere în greutate • Sângerare gastrointestinală • Greață și vărsături | <ul style="list-style-type: none"> • Disfagie • Odinofagie • Antecedente familiale de cancer |
|--|---|

Investigații

- Endoscopie
 - Esofagita poate fi vizualizată și confirmată prin biopsie.
 - Strictiunile pot fi vizualizate.
 - Mucoasa Barrett poate fi confirmată prin biopsie.
- Înghițirea și masa de bariu pot dezvălui o hernie hiatală.
- pH-metria esofagiană ambulatorie poate evidenția o scădere bruscă a pH-ului intraesofagian de la peste la sub 4,0. Capsula wireless este disponibilă și pentru înregistrarea pH-ului esofagian.
- Testul Bernstein se face la pacienții cu suspiciune clinică ridicată, dar cu endoscopie negativă. Perfuzia de acid în esofagul inferior poate reproduce simptomele.
- ECG de repaus și ECG de stres pentru a exclude boala cardiacă ischemică.

- Studii de motilitate esofagiană (în primul rând efectuate înainte de intervenția chirurgicală pentru a exclude acalazia și alte tulburări de motilitate și nu pentru diagnosticul de BRGE).

Tratament

- Măsuri generale
 - Scăderea în greutate și renunțarea la fumat.
 - Volum mic, hrăniri frecvente.
 - Evitați alcoolul, alimentele grase, cofeina, menta, suc de portocale, unele medicamente. Evitați mesele târziu.
 - Evitați ridicarea greutăților, aplecarea și aplecarea taliei. Capătul patului trebuie ridicat la 15°.
- Tratament medical
 - Antiacid lichid 10 - 15 ml, la 1 și 3 ore după masă ameliorează arsurile cardiace (în cazurile ușoare). Tratamentul cu preparate alginat-antiacide elimină punge de acid și ajută la reducerea BRGE.
 - H₂, cum ar fi cimetidina 400 mg sau ranitidina 150 mg, de 2-4 ori pe zi, cu mesele și înainte de culcare, timp de cel puțin 6 săptămâni (în cazuri ușoare).
 - Inhibitori ai pompei de protoni (IPP) în cazuri moderate până la severe: Aceștia includ omeprazol (20-40 mg/zi), lansoprazol (15-30 mg/zi), pantoprazol (40 mg/zi), esomeprazol (40 mg/zi), rabeprazol (10-20 mg/zi) și ilaprazolul (10 mg/zi) cele mai frecvente efecte secundare). diaree, dureri abdominale și greață Acestea sunt utile în cazuri moderate până la severe și se administrează timp de 6-8 săptămâni în doze de întreținere mai mari.
 - Metoclopramida sau domperidona 10 mg de trei ori pe zi măresc tonusul LES și favorizează golirea gastrică.
 - Alte procinetice includ mosapridă, itopridă și levosulpiridă.
 - Terapie pentru *H. pylori* dacă infecția este evidentă la serologie sau testul respirator cu uree. Îmbunătățește semnele histologice ale inflamației gastrice, dar nu ameliorează simptomele sau ratele de recurență a BRGE.
 - Strictura esofagiană este tratată prin dilatații repetate.
 - Fier oral sau transfuzie de sânge pentru anemie.
- Tratament chirurgical
 - Rezeecția chirurgicală a stricturilor.
 - Revenirea chirurgicală a LES în abdomen și construcția unui mecanism suplimentar de valvă (fundoplicație) pentru hernia hiatală glisante.

Î. Oferiți o scurtă descriere a herniei hiatale cu alunecare.

- O hernie hiatală este hernia unei părți a stomacului în cavitatea toracică prin diafragmă. În hernia hiatală alunecătoare, joncțiunea gastro-esofagiană și fundul stomacului alunecă în sus.
- Etiologie
 - Necunoscut
 - Obezitatea, sarcina și ascita pot fi factori etiologici.
 - Apare la 33% dintre adulții normali și 50% dintre persoanele în vârstă.
- Caracteristici clinice
 - Majoritatea sunt asimptomatice.
 - Hernia de hiatus predisune la reflux gastro-esofagian și, prin urmare, pot fi prezente simptome de reflux.
 - Complicațiile includ volvulusul stomacului, sângerări din ulcer gastric, gastrită sau eroziuni gastrice și complicații respiratorii de la compresia mecanică a plămânului de către o hernie mare.
- Investigatii
 - Radiografia toracică poate arăta nivelul fundului de aer-fluid în piept.
 - Înghițirea cu bariu va demonstra prezența joncțiunii gastro-esofagiene în torace.
 - Endoscopie.
- management
 - Herniile hiatale asimptomatice nu necesită tratament.
 - Dacă este prezent refluxul gastro-esofagian, în cazuri selectate se face repararea chirurgicală a herniei. Chirurgia presupune repararea defectului diafragmatic și fixarea stomacului în cavitatea abdominală (fundoplicatură) combinată cu o procedură antireflux.

Q. Discutați etiopatogenia, caracteristicile clinice și managementul bolii peptice acide sau bolii ulcerului peptic.

Î. Descrieți pe scurt despre *Helicobacter pylori*.

Ulcerul peptic se referă la un ulcer în esofagul inferior, stomac sau duoden, în jejun după anastomoză chirurgicală la stomac și în ileonul adiacent diverticulului Meckel.

- Incidență - 10% din toți bărbații adulți.
- Aproximativ 90% dintre ulcerele peptice sunt cauzate de infecția cu *Helicobacter pylori* sau de utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Etiopatogeneza

- Ereditate
 - Istoric familial puternic cu ulcer gastric, dar istoric familial mai puțin puternic cu ulcer duodenal.
- Pepsina acidă versus rezistența mucoasei.
 - Cauza ulcerăției peptice este digestia mucoasei cu acid și pepsină a sucului gastric. Stomacul normal este capabil să reziste acestei digestii. Deci, conceptul de ulcerăție peptică este acid plus pepsină versus rezistența mucoasei. Factorii care înclină această balanță produc ulcere.
 - Hipersecreția gastrică
 - Ulcerele apar numai în prezența acidului și a pepsinei. Ulcerația severă apare în sindromul Zollinger-Ellison, care se caracterizează prin secreție acidă foarte mare. Secreția acidă este mai importantă în etiologia ulcerului duodenal decât în ulcerul gastric.
 - Rezistența mucoasei
 - Mai multe mecanisme protejează mucoasa gastrică de acid.

Celulele epiteliale de suprafață secretă bicarbonat sub influența mucoasei! prostaglandine, iar acest consum de bicarbonat neutralizează acidul.

Celulele de suprafață sunt, de asemenea, secretă mucus care împiedică difuzia ionilor și a moleculelor precum pepsina. Joncțiunile intercelulare strânse și stratul de lipoproteine de suprafață asigură o barieră mecanică.

Turnover-ul normal al celulelor epiteliale are o funcție de protecție. În plus, migrarea celulelor epiteliale învecinate cu locul leziunii restaurează o regiune deteriorată.

Zona submucoasă furnizează o cantitate adecvată de micronutrienți și oxigen, îndepărtând în același timp subprodusele metabolice toxice ale celulelor epiteliale gastrice.
- În mod colectiv, aceste mecanisme pot fi descrise ca „bariera mucoasei gastrice”.
- Prostaglandinele joacă un rol central în rezistența mucoasei. Acestea reglează eliberarea de bicarbonat și mucus mucoasei, inhibă secreția de celule parietale și sunt importante în menținerea fluxului sanguin al mucoasei. Aceasta explică - proprietățile ulcerogenice ale AINS.
- Factori care reduc rezistența mucoasei.
 - Mai multe medicamente, în special cele utilizate în artrita reumatoidă.
 - Aspirina este un factor etiologic important în ulcerul gastric. Deteriorează membrana și joncțiunile strânse. De asemenea, inhibă sinteza prostaglandinelor, reducând astfel secreția de bicarbonat.
 - Organismul *Helicobacter pylori*.
 - Refluxul bilei și al conținutului intestinal în stomac, din cauza funcționării proaste a sfincterului piloric.
- Alți factori de risc includ fumatul și consumul de alcool.

Helicobacter pylori

- Majoritatea ulcerelor gastrice și duodenale pot fi atribuite AINS și *H. pylori*.
- *H. pylori* joacă, de asemenea, un rol în dezvoltarea gastritei, limfomului MALT (țesut limfoid asociat mucoasei) (limfomului cu celule B din zona marginală extranodal de tip MALT; cel mai frecvent loc este stomacul), adenocarcinomului gastric, gastrită și dispepsie.
- *H. pylori* este un bacil gram negativ care produce leziuni ale mucoasei.
- Într-o țară în curs de dezvoltare, aproape 80% dintre persoane sunt colonizate cu aceasta până la vârsta de 20 de ani. Alți factori de risc pentru dobândirea infecției cu *H. pylori* includ condițiile socio-economice precare și supraaglomerarea familiei.
- Transmiterea are loc pe cale oral-oral sau feco-oral.
- Mecanisme postulate pentru dezvoltarea ulcerului:
 - Factorii cheie secretați de bacil este ureaza (care transformă ureea în amoniac, alcalinzând astfel mediul acid înconjurător pentru supraviețuirea sa, dar producând simultan leziuni ale mucoasei induse de amoniac. Producerea de amoniac de către bacterii împiedică celulele D din glandele antrale să sesizeze nivelul real de aciditate, ducând la eliberarea inadecvată și la o eliberare inadecvată a acidului gasstatin și la creșterea concentrației de acid somatose). secreție.
 - Căile neuronale sunt, de asemenea, afectate de *H. pylori*, ceea ce are ca rezultat o reglare în jos a producției de acid.
 - *H. pylori* determină un răspuns inflamator în mucoasa gastrică, cu inducerea citokinelor derivate din epiteliu (interleukina 8 și interleukina 13). Influxul de neutrofile și macrofage în mucoasa gastrică cu eliberare de enzime lizozomale, leucotriene și specii reactive de oxigen afectează apărarea mucoasei.
 - Răspunsul inflamator are ca rezultat, de asemenea, eliberarea de factori suplimentari cu potențial ulcerogen, inclusiv factorul de activare a trombocitelor și factorii complementului.

Etiologia ulcerelor acute și de stres

- Aspirină
- Traumatismele capului, vagabondurile, sepsisul sever, intervențiile chirurgicale și traumatismele duc la ulceratii peptice cunoscute sub numele de ulcere de stres.
 - Traumatismele capului provoacă ulcere prin hipersecreție gastrică (ulcerul Cushing).
 - Bums și șocul produc ulcere prin refluxul conținutului duodenal și ischemia mucoasei.

Caracteristici clinice

- Ulcerul peptic este o afecțiune cronică cu o istorie naturală de recăderi spontane și remisiuni care durează decenii sau chiar viața.
- Cea mai frecventă prezentare este cea a durerii abdominale recurente care are trei caractere notabile:
 - Localizare la epigastriu
 - Relația cu mâncarea
 - Periodicitate
- Dureri epigastrice
 - Durerea se referă la epigastriu și este atât de puternic localizată încât pacientul va localiza locul cu un deget (semnul indicator). De obicei are un caracter arzător.
- Durere de foame
 - Durerea apare pe stomacul gol (durere de foame) și este ameliorată cu alimente sau antiacide.
- Dureri nocturne
 - De obicei, durerea trezește pacientul din somn în jurul orei 3 dimineața și este ameliorată cu alimente, lapte sau antiacide.
- Ameliorarea durerii
 - Durerea este de obicei ameliorată prin alimente, lapte, antiacide, eructații sau vărsături.
 - La unii pacienți cu ulcer gastric, alimentele pot precipita durerea.
- Periodicitate (durere episodică)
 - Durerea apare în episoade, care durează 1-3 săptămâni de fiecare dată, de trei până la patru ori pe an. Între episoade pacientul este perfect bine.
 - În stadiile inițiale, episoadele sunt de scurtă durată și mai puțin frecvente. Pe măsură ce istoria naturală evoluează, episoadele devin mai lungi ca durată și mai frecvente.
 - Pacienții sunt mai simptomatici în timpul iernii și primăverii.
 - Recidivele sunt mai frecvente la fumători decât la nefumători.
- Alte simptome
 - zgomot de apă (salivație excesivă), dureri ale inimii, pierderea poftei de mâncare și vărsături.
 - Anorexie, greață, plenitudine, balonare și dispepsie.
 - Rareori, pacientul poate prezenta pentru prima dată anemie cu pierderi cronice de sânge, hematemeză bruscă, perforație acută sau obstrucție a orificiului gastric.

Diferențele dintre ulcerul gastric și ulcerul duodenal

Factori	Ulcer gastric	Ulcerul duodenal
• Vârsta	Mai mult de 40 de ani	20-50 de ani
• Sexul	Egal la ambele sexe	Mai mult la bărbați
• Cursul bolii	Mai puțin remitent	Mai remitent
• Episoade de durere	Relativ mai lungă ca durată	Durată relativ mai scurtă
• Antiacide	Ameliorarea durerii nu este	Ameliorarea durerii prompte
• Mâncare	Provoacă durerea	Ameliorează durerea
• Arsuri la inima	Mai puțin frecvente	Mai frecvente
• Dureri nocturne	Mai puțin frecvente	Mai frecvente
• Anorexie și greață	Mai frecvente	Mai puțin frecvente

Complicații

- Sângerare gastrointestinală superioară
- Perforare
- Obstrucție gastrică (cu dezechilibru de lichide și electroliti)
- Malignitate gastrică
- Pancreatită (datorită penetrării posterioare a ulcerului)

Investigații

- Făina de bariu dublu contrast poate arăta un crater sau un capac duodenal deformat.
- Endoscopia poate vizualiza ulcerul. Locația tipică este bulbul duodenal și curbura mai mică a stomacului. O biopsie poate fi luată dintr-un ulcer gastric pentru a exclude o malignitate (10% din ulcerele gastrice sunt maligne) și infecția cu *H. pylori*.
- Teste pentru *H. pylori*.
- Analiza gastrinei serice și a acidului gastric la pacienții suspecți de sindrom Zollinger-Ellison.

Teste pentru *H. pylori*

Pe materialul de biopsie endoscopică

- Test rapid de urază (fals negativ cu utilizarea recentă a inhibitorilor pompei de protoni, antibiotice)
- Histologie (sensibilitate redusă cu utilizarea inhibitorilor pompei de protoni, antibiotice și compuși care conțin bismut)
- Cultură (pretențioasă din punct de vedere tehnic)

Neinvaziv

- Serologie pentru imunoglobulina G (rezultatele pozitive pot persista luni de zile după eradicare)
 - Test de respirație cu uree (fals negativ cu utilizarea recentă a inhibitorilor pompei de protoni, antibiotice)
 - *H. pylori* (testul de vindecare la 7 zile după terapie este precis; sensibilitatea este redusă cu utilizarea inhibitorilor pompei de protoni, antibiotice și compuși care conțin bismut)
-

Tratament

- Management pe termen scurt
- Management pe termen lung
 - Tratament intermitent
 - Tratament de întreținere
 - Tratament chirurgical

Management pe termen scurt**I. Măsuri generale**

- Evitați fumatul
- Evitați aspirina și AINS
- Alcoolul trebuie moderat
- Nu există sfaturi dietetice speciale, deși pacienții ar trebui să evite orice alimente care precipită simptomele

II. Antiacide

- Este prescris în principal numai pentru ameliorarea simptomatică
- Acționează prin neutralizarea acidității
- Durerea minoră se tratează cu preparate comprimate și durerea severă cu preparate lichide
- Doza este de 15-30 ml antiacid lichid la 1 și 3 ore după masă și la culcare timp de 4-6 săptămâni. Rareori folosit în prezent.
- Antiacidele utilizate în mod obișnuit sunt o combinație de compuși de aluminiu și magneziu, bicarbonat de sodiu și carbonat de calciu.

Efecte secundare

- Compuși de aluminiu provoacă constipație, epuizarea fosfatului și blochează absorbția digoxinei și tetraciclinei.
- Compuși de magneziu provoacă diaree, hipercalcemie și hipermagnezie.
- Compuși de calciu provoacă constipație, hipercalcemie și sindrom de lapte-alkali (hipercalcemie, alcaloză și insuficiență renală).
- Preparatele cu bicarbonat provoacă alcaloză.
- Toate antiacidele conțin sodiu semnificativ, ceea ce va duce la retenția de apă și, prin urmare, la exacerbarea insuficienței cardiace și a ascitei.

III. Antagoniști ai receptorilor H_2 de histamina

- Includeți cimetidină, ranitidină, famotidină și nizatidină.
- Toate cele patru sunt la fel de eficiente.
- Mecanismul de acțiune este inhibarea secreției de acid și pepsină prin blocarea receptorilor H_2 .
- Poate fi prescris ca doze de două ori pe zi sau ca o singură doză mare la culcare.

- Ameliorarea simptomatică are loc în câteva zile, iar vindecarea ulcerului în câteva săptămâni.
- Durata tratamentului pacienților cu ulcer duodenal este de 4 săptămâni. La fumători și la pacienții care au avut recent complicații majore (hematemeză și perforație) tratamentul trebuie prelungit la 6-8 săptămâni.
- Pacienții cu ulcer gastric sunt tratați timp de 6 săptămâni, urmate de endoscopie și tratament suplimentar, dacă este necesar. Un ulcer gastric care nu s-a vindecat în 12 săptămâni trebuie tratat cu omeprazol sau intervenție chirurgicală.

Cimetidină

- 400 mg BD sau 800 mg noaptea.
- Efectele secundare includ ginecomastie la bărbați, confuzie la vârstnici, oligospermie, întârziere în eliminarea warfarinei, fenitoină și teofilinei.

Ranitidină

- 150 mg BD sau 300 mg noaptea.
- Efectele secundare sunt confuzia și disfuncția ficatului.

Famotidina

- 20 mg BD sau 40 mg noaptea.
- Efectele secundare sunt dureri de cap, amețeli și gură uscată.

Nizatidină

- 150 mg BD sau 300 mg noaptea.
- Efectele secundare sunt transpirația, urticaria și somnolența.

IV. Inhibitori ai pompei de protoni

- Aceștia sunt benzimidazoli substituiți și includ omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol și ilaprazol.
- Omeprazolul, lansoprazolul și esomeprazolul trebuie luate cu 30 de minute înainte de masă.
- Rabeprazolul și pantoprazolul pot fi luate fără a ține cont de mese.

Mecanismul de acțiune

- IPP traversează membrana celulelor parietale și intră în canaliculul acid al celulelor parietale.
- În mediul acid, PPI devine protonat, producând forma activată a medicamentului care se leagă covalent cu enzima H⁺/K⁺ ATPaza, ceea ce are ca rezultat inhibarea ireversibilă a secreției de acid de către pompa de protoni.
- Celula parietală trebuie apoi să producă noi pompe de protoni sau să activeze pompele de repaus pentru a-și relua secreția acidă.

Eficacitatea în ulcerul peptic

- IPP au rate superioare de vindecare, timp de vindecare mai scurt și ameliorarea mai rapidă a simptomelor în comparație cu blocantele H₂.
- Toate IPP par să aibă o eficacitate similară în tratamentul diferitelor tulburări peptice acide.

Efecte secundare

- Cele mai frecvente reacții adverse sunt cefaleea, diareea (inclusiv colita pseudomembranoasă produsă de *Clostridium difficile*), durerea abdominală și greața.
- Alte efecte posibile includ B₁₂, malabsorbția fierului și calciului, osteoporoza și fracturile asociate și interacțiunea cu unele medicamente (reduce absorbția ketoconazolului și crește absorbția digoxinei).
- Omeprazolul și esomeprazolul reduc eficacitatea clopidogrelului prin interferarea cu metabolismul său la metabolit activ.

Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
• Carbamazepină	! Metabolism	Necunoscut	Nici unul	Necunoscut
• Digoxină	! Metabolism	Nici unul	Nici unul	Nici unul
• Digoxină	j Absorbție	Necunoscut	j Absorbție	j Absorbție
• Ketoconazol	! Absorbție	t Absorbție	Necunoscut	t Absorbție
• Contraceptive orale	Nici unul	Nici unul	Nici unul	Nici unul
• Fenitoină	! Metabolism	Nici unul	Nici unul	Nici unul
• Warfarină	! Metabolism	Nici unul	Nici unul	Nici unul

• Teofilina	Nici unul	j Metabolism	Nici unul	Nici unul
-------------	-----------	--------------	-----------	-----------

Dozare

- Omeprazol: 20 mg pe zi timp de 4-8 săptămâni
- Lansoprazol: 15-30 mg pe zi timp de 4-8 săptămâni
- Esomeprazol: 20-40 mg pe zi timp de 4-8 săptămâni
- Pantoprazol: 40 mg pe zi timp de 4-8 săptămâni
- Rabeprazol: 20 mg pe zi timp de 4-8 săptămâni
- Ilaprazol: 10 mg pe zi timp de 4-8 săptămâni

Indicatii

- Esofagita de reflux și BRGE
- Ulcerul peptic nu răspunde la alte măsuri medicale
- Ca adjuvant la anti-*H. pylori* tratament
- Sindromul Zollinger-Ellison

V Analogi de prostaglandine

- Misoprostol 200 μg de patru ori pe zi. Util în prevenirea leziunilor mucoasei induse de AINS.
- La această doză, inhibă secreția acidă și stimulează secreția de bicarbonat și mucus.
- Efectele secundare sunt diareea, hemoragiile uterine, contractiile uterine și activitatea abortivă.

VI. Compuși de bismut coloidal

- Subsalicilat de bismut și subcitrat de bismut coloidal.
- Mecanismele de acțiune sunt două:
 1. Acestea precipită în condiții acide, legându-se cu proteinele din baza ulcerului pentru a forma un înveliș care protejează împotriva digestiei ulterioare a pepsinei acide.
 2. Efect antimicrobian puternic împotriva *H. pylori*.
- Efectele secundare includ înnegrirea limbii, dinților, feței și toxicitatea bismutului (neurotoxicitate).
- În prezent, compușii de bismut sunt utilizați în principal ca terapie combinată pentru eradicarea *H. pylori*.

VII. Sucralfat (Sucralfat)

- Doza este de 2 g BD.
- Formează un strat protector peste ulcere.
- Efectele secundare sunt reducerea absorbției warfarinei, fenitinei, tetracelinei și digoxinei.

VIII. Tratament pentru *H. pylori*

- Mulți clinicieni administrează medicamente împotriva *H. pylori* tuturor pacienților cu ulcer peptic, chiar și fără a documenta prezența bacteriilor.
- Reduce riscul de recidivă a formării ulcerului.
- Se recomandă terapia triplă sau cvadruplă.

Tratamentul infecției cu *H. pylori*

-
- Omeprazol (20 mg BID) # + Claritromicină (500 mg BID) + Metronidazol (500 mg BID) timp de 10-14 zile
 - Omeprazol (20 mg BID) # + Claritromicină (500 mg BID) + Amoxicilină (1 g BID) timp de 10-14 zile
 - Omeprazol (20 mg OD) + subsalicilat de bismut (525 mg QID) + Metronidazol (250 mg QID) + Tetracilină (500 mg QID) timp de 10-14 zile
-

#Lansoprazol (30 mg BID) poate fi înlocuit cu omeprazol

Management pe termen lung**Tratament intermitent**

- Pentru recidivele simptomatice de mai puțin de patru ori pe an
- Curs de 4 săptămâni cu unul dintre agenții de vindecare a ulcerului

Tratament de întreținere

- Recidive simptomatice de mai mult de patru ori pe an.
- Istoric de complicații care pun viața în pericol, cum ar fi sângerări repetate sau perforații.

- Întreținerea pe termen lung se face cu antagoniști ai receptorilor H₂ (cimetidină 400 mg noaptea, ranitidină 150 mg noaptea, famotidină 20 mg noaptea sau nizatidină 150 mg noaptea).

Tratament chirurgical

- Pentru boală refractară la terapia medicală, suspiciune de malignitate, ulcer hemoragic, obstrucție a orificiului gastric și ulcer perforat,
- Pentru ulcerul gastric procedura de elecție este gastrectomia parțială cu anastomoză Billroth I.
- Tratamentul ulcerului duodenal poate fi:
 - Vagotomie truncială plus piloroplastie sau gastroenterostomie
 - Vagotomie selectivă cu piloroplastie
 - Vagotomie foarte selectivă

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul de dumping.

- Sindromul de dumping se referă la simptomele și semnele care apar atunci când alimentele ajung prea repede în intestinul subțire; de obicei urmează intervenția chirurgicală pentru boala ulcerului peptic.
- Apare de obicei după o mâncare dulce.
- Pot apărea două faze de dumping: dumping timpuriu și tardiv.
- Sindromul de dumping precoce apare la 15-30 de minute după masă și constă în dureri abdominale crampante, greață, diaree, borborygmi, balonare, transpirație, tahicardie, palpitații, dorință de a se întinde, stări de cap ușor și, ocazional, sindromul de sindrom. Apare din cauza golirii rapide a conținutului gastric hiperosmolar în intestinul subțire, ducând la trecerea lichidului din sânge în lumenul intestinului. Aceasta determină contracția volumului intravascular și distensia intestinală.
- Deversarea tardivă are loc la 2-3 ore după mese. Pacientul prezintă transpirații, stări de cap ușor, palpitații, tahicardie și ocazional sincopă. Este posibil legat de secreția excesivă de insulină care provoacă hipoglicemie.
- Test provocator pentru evaluarea sindromului de dumping:
 - O soluție de 50-75 g glucoză administrată pe cale orală după un post de peste noapte.
 - Imediat înainte și până la 180 de minute după ingerarea soluției de glucoză, se măsoară glicemia, hematocritul, pulsul și tensiunea arterială la intervale de 30 de minute.
 - Testul considerat pozitiv, dacă apare o creștere precoce (30 minute) a frecvenței pulsului (> 10/minut) sau a hematocritului >3%, sau dacă apare hipoglicemie tardivă (120-180 minute).
- Tratament:
 - Pacientul trebuie rugat să evite alimentele simple cu carbohidrați și, de asemenea, să ia mese în cantități mici la intervale frecvente cu lichide la 30 de minute după masă.
 - Ingerarea a până la 15 g de gumă de guar sau pectină care mărește vâscozitatea alimentelor, încetinind astfel golirea gastrică.
 - inhibitori de α -glicozidază (de exemplu, acarboză) pentru eliminarea tardivă.
 - Octreotida administrată subcutanat înainte de masă poate fi utilizată în cazurile refractare.

Î. Discuțați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile importante și managementul sindromului Zollinger-Ellison.

- Definește boala severă de ulcer peptic secundar eliberării neregulate de gastrină dintr-o tumoră endocrină non-[3 celule (gastrinom).
- Etiologie
 - Mai mult de 80% dintre gastrinoame sunt localizate în triunghiul gastrinoamelor - convergența ductului cistic, a canalului biliar comun, joncțiunea celei de-a doua și a treia porțiuni a duodenului și joncțiunea capului și a corpului pancreasului.
 - Cele mai multe gastrinoame apar din duoden (aproximativ 75%), în timp ce sunt localizate în pancreas în 25% din cazuri. Alte locuri includ stomacul, oasele, ovarele, ficatul și altele.
 - Deși, peste 60% dintre aceste tumori sunt maligne, ele cresc încet în aproximativ 70% din cazuri. Metastazele apar în ganglionii limfatici locali, ficat și oase.
 - Pe langa gastrina, aceste tumori pot secreta peptida pancreatică, somatostatina, hormonul adrenocorticotrofic (ACTH) și peptida intestinal vasoactivă (VIP).
 - Gastrinomul poate fi o parte a neoplaziei endocrine multiple (MEN) de tip I.
 - Un sindrom autosomal dominant
 - Caracterizat prin hiperplazie și/sau tumori multiple la nivelul paratiroidelor, pancreasului, duodenului, hipofizei anterioare, țesutului neuroendocrin derivat din intestin anterior și glandelor corticale suprarenale.
- Fiziopatologia
 - Excesul de gastrină stimulează celulele parietale ale stomacului să producă acid în exces.
 - Excesul de acid duce la ulcerări peptice severe.

- Excesul de acid ajunge în intestinul subțire superior, unde reduce pH-ul luminal la mai puțin de 2. La acest pH scăzut, lipaza pancreatică este inactivată și se precipită acizii biliari. Aceasta duce la steatoree și diaree.
- Caracteristici clinice
 - Cel mai frecvent se prezintă între 30 și 50 de ani.
 - Manifestări de ulceratii peptice dar de durată mai scurtă. Ulcerele sunt severe, multiple și apar în locuri neobișnuite, cum ar fi jejunul sau esofagul.
 - Sângerarea și perforația sunt frecvente. Se poate prezenta ca ulceratie recurentă intratabilă, în urma intervenției chirurgicale pentru ulcer peptic.
 - Diareea apare în aproape 50% din cazuri.
 - Triada durerii abdominale, pierderea în greutate și diareea în prezența bolii ulceroase sugerează gastrinom.
 - Aproximativ o treime dintre pacienți au neoplazie endocrină multiplă de tip I (MEN-I) care implică paratiroidă, pituitară și pancreas. Cu toate acestea, caracteristicile datorate implicării diferitelor organe se pot întinde pe parcursul anilor.
- Investigatii
 - Făina de bariu prezintă pliuri și ulcere ale mucoasei gastrice anormal de groasire.
 - Endoscopia evidențiază ulcere multiple la locurile atipice.
 - Nivelul de gastrină a jeun în sânge este semnificativ crescut (alte cauze ale nivelului crescut de gastrină includ aclorhidria, *H. pylori*, obstrucție pilorică, insuficiență renală și pacienți cu H₂ - blocante sau inhibitori ai pompei de protoni).
 - Analiza acidului gastric - debitul de acid bazal (BAO) și debitul maxim de acid (MAO) după administrarea pentagastrinei sunt crescute (MAO nu se face în prezent).
 - Teste provocatoare de gastrină (test de stimulare a secreției, test de perfuzie de calciu și un test standard de masă).
 - Localizarea tumorii realizată prin ecografie, ecografie endoscopică și CT abdomen. Cel mai important studiu pentru localizare este scintigrafia receptorului de somatostatina folosind ¹¹¹In-pentetreotide cu tomografie cu emisie de foton unic (SPECT) (ostreoscan).
 - Investigatii pentru MEN-I.
- Tratament
 - Îndepărtarea chirurgicală a tumorii, ori de câte ori este posibil.
 - Omeprazolul poate vindeca ulcerele, dar în doză mai mare (60 mg/zi) și cu o durată mai lungă de tratament. Alți inhibitori ai pompei de protoni includ esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol și lansoprazol.
 - Somatostatina și analogii săi (octreotidă, lanreotidă) reduc concentrațiile de acid gastric și gastrină serică la acești pacienți. De asemenea, pot reduce progresia tumorii la unii pacienți.
 - Pacienții care nu răspund sunt tratați prin gastrectomie totală.

Q. Discutați pe scurt cauzele și diagnosticul diferențial al dispepsiei.

- Dispepsia este o descriere colectivă a unei varietăți de simptome gastrointestinale.
-
- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dureri abdominale superioare, legate sau nelegate de alimente • Reflux gastro-esofagian și arsuri la stomac • <u>Anorexie, greață și vărsături</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Sățietate precoce sau sățietate după mese • Senzație de distensie abdominală sau balonare • <u>Flatulență (eructații, eructații) și aerografie</u> « |
|--|--|
- Dispepsia organică înseamnă că investigațiile clinice și de laborator indică o boală organică subiacentă care este probabil să fie cauza simptomelor. Dispepsia ulceroasă este o formă de dispepsie organică în care simptomele dispeptice sunt asociate cu ulcerul peptic.
 - Dispepsia non-ulceroasă (dispepsia funcțională) este dispepsia pentru care nu poate fi găsită nicio cauză.
 - Dispepsia flatulentă apare de obicei din cauza unei tulburări funcționale, în care predomină simptomele dispeptice precum sățietatea precoce, flatulențele, balonarea și eructația.

Cauze

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dispepsie funcțională • Dispepsia asociată cu boli organice ale tractului gastrointestinal superior <ul style="list-style-type: none"> • Ulcer peptic • Esofagita peptică și boala de reflux gastroesofagian (GERD) • Carcinom gastric • Intoleranță la lactoză • Dispepsia asociată cu alte afecțiuni <ul style="list-style-type: none"> • Boli pancreatice • boala Crohn • Malignitatea colonului | <ul style="list-style-type: none"> • Drugs • Alcohol • Pregnancy • Depression • Anxiety neurosis |
|--|---|

- Insuficiență cardiacă, renală, hepatică
- Carcinom pulmonar

Medicamente comune care provoacă dispepsie

- | | |
|---|--|
| • Acarboză | • Metformină |
| • Bifosfonați (de exemplu alendronat) | • Miglitol |
| • Antibiotice (de exemplu eritromicină) | • Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene |
| • Codeină | • Orlistat |
| • Corticosteroizi | • Teofilina |
| • Fier | |
-

Diagnostic diferențial

- BRGE
 - Arsuri la stomac predominante, arsuri la stomac ameliorate de un antiacid și arsuri la stomac exacerbate prin aplecarea sau întins.
 - Regurgitare.
- Boala ulcerului peptic
 - Durere sau disconfort epigastric predominant.
 - Simptome periodice (prezente pentru unele luni ale anului și absente pentru alte luni).
 - Durerea sau disconfortul ameliorate cu alimente sau provoacă trezire nocturnă.
- Malignitate gastrică
 - Disfagie progresivă, scădere în greutate, sângerare gastrointestinală, anemie sau vărsături persistente.
 - Antecedente de anemie pernicioasă sau gastrectomie parțială (incidență crescută a malignității gastrice).

Q. Discutați etiologia , caracteristicile clinice , investigațiile și managementul dispepsiei non-ulceroase (dispepsie funcțională; dispepsie nervoasă; dispepsie non-organică).

Etiologie

- Chiar și după o investigație amănunțită, nu poate fi găsită nicio cauză.
- Se crede că simptomele sunt generate de tulburări ale funcției motorii ale tractului gastrointestinal.
- Disfuncția motorie este analogă cu cea care apare în sindromul de colon iritabil (a se vedea în altă parte), și într-adevăr atât sindromul de colon iritabil, cât și dispepsia non-ulceroasă există adesea împreună la același individ.
- *H. pylori* poate fi responsabil în unele cazuri.
- Pe lângă factorii psihologici, în geneză sunt implicați și factori neurologici și peptidici intestinali.

Caracteristici clinice

- De obicei, la femeile tinere (cu vârsta sub 40 de ani)
- Toate simptomele dispeptice sunt prezente în grade diferite
- Dureri abdominale, greață și balonare după mese
- Durerea și greața la trezire dimineața sunt caracteristice
- Simptome ale sindromului de colon iritabil, cum ar fi scaune sub formă de pelete și senzație de evacuare incompletă după defecare
- Istoricul factorilor de stres cum ar fi grijile, îngrijorarea cu privire la finanțe, angajare și afaceri de familie
- Examinarea dezvăluie sensibilitate abdominală inadecvată
- Toate cauzele organice ale dispepsiei, cum ar fi consumul de droguri, depresia, sarcina, abuzul de alcool etc., trebuie excluse înainte de a pune un diagnostic de dispepsie non-ulceroasă.
- Caracteristicile alarmante care merită investigații amănunțite includ pierderea în greutate, anorexia, disfagia și hematemeza sau melaena.

Investigații

- Hemograma, VSH și sânge ocult în scaun pentru a exclude tulburările organice
- Teste ale funcției hepatice pentru a exclude alcoolismul
- Teste de sarcină pentru a exclude sarcina
- Făină de bariu pentru a exclude bolile organice
- Endoscopie pentru excluderea bolilor organice. Necesă înainte a unui studiu cu blocați H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni în prezența oricăreia dintre următoarele:
 - Vârsta >55 ani
 - Disfagie
 - Vărsături prelungite
 - Anorexie sau scădere în greutate inexplicabilă

- Melaena
- Anemie
- Masa palpabila
- Boală anterioară de ulcer peptic
- Icter
- Istoric familial de malignitate gastrică
- Teste non-invazive pentru *H. pylori*, dacă factorii de risc menționați mai sus sunt absenți.

Criterii de diagnostic

Criteriile Roma III pentru Dispepsia Funcțională

- A. Cel puțin 3 luni, cu debut cu cel puțin 6 luni înainte, a uneia sau mai multor dintre următoarele patru:
1. Plenitudine postprandială deranjantă
 2. Sătietate timpurie
 3. Dureri epigastrice
 4. Arsura epigastrică
- ȘI
- B. Nu există dovezi de boală structurală (inclusiv la endoscopia superioară) care ar putea explica simptomele

- Criteriile Roma III împart dispepsia funcțională în două tipuri: sindromul durerii epigastrice (EPS) și sindromul de suferință postprandială (PDS). Oricare dintre primele două criterii este pentru EPS, în timp ce oricare dintre ultimele două criterii este pentru PDS.
- Un diagnostic de dispepsie funcțională poate fi stabilit numai după excluderea altor cauze de dispepsie.

management

- Explicație adecvată și reasigurare.
- Factorii de stres abordați prin consiliere.
- Evitați fumatul și abuzul de alcool.
- Dacă endoscopia este necontributivă, se inițiază tratamentul empiric.
 - Metoclopramidă 10 mg TID sau domperidonă 10-20 mg TID înainte de mese pentru greață, vărsături și balonare.
 - De asemenea, pot fi încercate mosapridă, itopridă sau levosulpiridă.
 - ai receptorilor H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni timp de 4-6 săptămâni, dacă durerea este un simptom predominant.
 - *H. pylori* dacă testul este pozitiv; poate oferi un grad mic de beneficii.
 - Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei pot fi eficienți la unii pacienți.

Caracteristici distinctive

Dispepsie non-ulceroasă	Dispepsie ulceroasă
<ul style="list-style-type: none"> • Durerea nu episodică • Durerea prezentă pe tot parcursul zilei • Neafectat de antiacide • Durere provocată de alimente • Durerea abdominală difuză se referă la mai mult de un loc • Durerea pe timp de noapte, trezirea pacientului din somn este rară • Durerea nu este ameliorată prin vărsături și pacientul nu poate mânca după aceea 	<ul style="list-style-type: none"> • Durere episodică (periodicitate) • Durerea apare doar pe stomacul gol • Ameliorată de antiacide • Durerea ameliorată cu alimente • Durerea abdominală localizată se referă la epigastru • Durerea pe timp de noapte, trezirea pacientului din somn este frecventă • Durerea ameliorată prin vărsături și pacientul poate mânca imediat

Q. Discutați clasificarea, etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul sindromului de malabsorbție.

- Termenul „maldigestie” indică o degradare a nutrienților (carbohidrați, proteine și grăsimi) în produse absorbabile separate (mono-, di- sau oligozaharide, aminoacizi, oligopeptide, acizi grași, monogliceride). Pe de altă parte, termenul malabsorption înseamnă strict absorbția defectuoasă a mucoasei și transportul de nutrienți digerați în mod adecvat, inclusiv vitamine și oligoelemente.
- Cu toate acestea, în practică, malabsorbția este definită ca afectarea digestiei și/sau absorbția din tractul gastrointestinal.

Classification and Aetiology

Disorders of intraluminal digestion

A. Defect in substrate hydrolysis

- Enzyme deficiency

- Chronic pancreatitis
- Cystic fibrosis
- Pancreatic carcinoma
- Zollinger-Ellison syndrome
- Gastroenterostomy
- Partial gastrectomy

- Enzyme inactivation
- Rapid transit of food through gut

B. Defect in fat solubilisation

- Reduced bile salt synthesis
- Reduced bile secretion
- Bile salt deconjugation and precipitation in gut

- Parenchymal liver diseases
- Cholestatic jaundice
- Zollinger-Ellison syndrome
- Stagnant loop syndrome or blind loop syndrome (colonisation of small bowel by bacteria)
- Terminal ileal disease (e.g. Crohn's disease, tuberculosis)
- Terminal ileal resection

C. Defect in luminal availability of factors

- Lack of intrinsic factor

Tulburări de transport în celulele mucoasei intestinale

A. Defect în hidroliză marginea periei (mucoasa normală histologic)

- Lactase deficiency

B. Defect în transportul epitelial (mucoasa adesea anormală din punct de vedere histologic)

- Coeliac disease
- Tropical sprue
- Lymphoma
- Whipple's disease

Tulburări de transport din celulele mucoasei

A. Obstrucție limfatică

Abdominal lymphoma
Tuberculosis
Lymphangiectasia

B. Defect în procesarea epitelială

Medicamente și boli sistemice care cauzează malabsorbție (vezi casetele următoare)

Medicamente care provoacă malabsorbție

Medicament	Mecanisme
• colchicina	Inhiba diviziunea celulară a criptei și lactaza
• Neomicina	Precipitarea sărurilor biliare în intestin; inhibarea lactazei
• Metotrexat	Antagonist al acidului folic care provoacă inhibarea diviziunii
• colestiramină	celulare a criptei Legare sărurile biliare
• Laxative	Mecanisme multiple

Boli sistemice asociate cu malabsorbție

Diseases	Mecanisme
<ul style="list-style-type: none"> boala Addison Tireotoxicoza Hipotiroidismul Diabet zaharat 	<p>Nu este clar</p> <p>Tranzit rapid prin intestin</p> <p>Atrofie viloză; insuficiență pancreatică</p> <p>Insuficiență autonomă; creșterea excesivă a bacteriilor; insuficiență pancreatică (care cauzează diabet)</p>
<ul style="list-style-type: none"> Boli vasculare de collagen 	<p>Atrofie viloză; creșterea excesivă a bacteriilor; amiloidoza</p>

Caracteristici clinice

- Debut insidios și progresie treptată
- Caracteristici generale
 - Includeți diaree, dureri abdominale, distensie, scădere în greutate, anemie și sănătate vagă.
- Caracteristici specifice
 - Din cauza absorbției defectuoase a diferiților constituenți

<ul style="list-style-type: none"> Proteină Grăsimi 	<p>Emaciare progresivă, edem la pedală</p> <p>Pierdere în greutate, diaree, scaun moale, palid, voluminos, ofensator care pluteste pe apă și este greu de îndenărtat (steatoree)</p>
<ul style="list-style-type: none"> Carbohidrați 	<p>Distensie abdominală, eructație, senzație de balonare în abdomen</p>
<ul style="list-style-type: none"> Vitamine <ul style="list-style-type: none"> Vitamina A Vitamina D Vitamina K Vitamina B₁ și B₂ Acid folic 	<p>Keratoză foliculară, orbire nocturnă, xeroftalmie, keratomalacie</p> <p>Iritabilitate musculară, tetanie, caracteristici ale osteomalaciei</p> <p>Tendințe hemoragice</p> <p>Stomatită unghiulară, cheiloză, glosită, neuropatie</p> <p>Anemie macrocitară, glosită</p>
<ul style="list-style-type: none"> Minerale și electroliți <ul style="list-style-type: none"> Sodiu Potasiu Calciu Magneziu Zinc Fier de călcat Apa 	<p>Crampe musculare, slăbiciune, hipotensiune arterială</p> <p>Slăbiciune, areflexie, distensie intestinală, aritmii cardiace</p> <p>Iritabilitate musculară, tetanie, caracteristici ale rahitismului,</p> <p>Slăbiciune, senzație de furnicături, tetanie</p> <p>Anorexie, slăbiciune, furnicături, gust afectat</p> <p>Anemie microcitară hipocromă, glosită, coilonichie</p> <p>Deshidratare, volum scăzut de sânge</p>

- Malabsorbția acizilor biliari.
 - Eșecul absorbției bilei acizii (de exemplu, acizii chenodeoxicolici și deoxicolici) de către ileonul distal duce la peste acizii biliari în colon, unde induc secreția de sodiu și apă, producând scaune moale și apoase.

Investigații

- Urmează masa de bariu
 - Prezintă caracteristici nespecifice, cum ar fi bucle dilatate cu floclare și segmentare a bariului.
 - Anomalii structurale specifice în boala Crohn, diverticuli și stricturi.
- Teste pentru absorbția grăsimilor
 - Colorația Sudan III a scaunului pentru globule de grăsime.
 - Excreția de grăsime din scaun într-o zi este mai mare de 7 g (normal este mai mică de 7 g/zi la o dietă cu 100 g/zi de grăsimi). În general, scaunele sunt colectate pe o perioadă de 72 de ore. Nu face diferența între cauzele intestinale subțiri, hepatobiliare și pancreatice.
 - Măsurarea nivelului de vitamine liposolubile (A, D, E, K) din sânge; timpul de protrombină.
 - Nivelul plasmatic de vitamina A după 2-3 zile de retinol oral va fi mai scăzut decât în mod normal.
 - Analiza reflectanței în infraroșu apropiat
 - ¹⁴C implică măsurarea dioxidului de carbon din respirație după ingestia de trigliceride trioleină radiomarcată.
- Teste pentru absorbția carbohidraților
 - Testul de toleranță la glucoză arată absența creșterii nivelului de glucoză din sânge.
 - Nivel scăzut de zahăr din sânge.

- Testul de absorbție a D-xilozei măsoară excreția urinară a D-xilozei timp de 5 ore după ingestia unei doze orale de 25 g; mai puțin de 4 g este anormal. Indică malabsorbție enterică în loc de cauza pancreatică.
- LTT (testul de toleranță la lactoză) este anormal – după ce se administrează oral 50 g lactoză, se prelevează probe de sânge la fiecare 20 de minute timp de 2 ore. În mod normal, glicemia prezintă o creștere mai mare de 20 mg/dL.
- Test de respirație cu hidrogen pentru a diagnostica deficitul de lactază — 50 g de lactoză se administrează pe cale orală și se măsoară hidrogenul în respirație la fiecare oră timp de 4 ore. Valoarea normală este o creștere mai mică de 10 ppm față de valoarea inițială.
- Teste pentru absorbția proteinelor
 - Nivelul albuminei serice va fi scăzut.
 - Măsurarea azotului în scaunul de 24 de ore va fi mai mare de 2,5 g.
 - Marcarea proteinelor serice cu crom radioactiv și măsurarea radioactivității în scaun este un test pentru enteropatia cu pierdere de proteine.
 - a₁-conținutul de antitripsină într-o colecție de scaune de 3 zile (în mod normal, fără antitripsină în scaun).
- Test pentru malabsorbția acizilor biliari.
 - cu taurină cu acid seleniu homocolic (SeHCA T) în care acidul biliar marcat cu Se este administrat oral și retenția totală a corpului este măsurată cu o cameră gamma după 7 zile. Valoarea de retenție mai mică de 10% este considerată anormală.
- Teste pentru absorbția altor substanțe
 - Serul B₁₂ nivelul va fi scăzut
 - Testul Schilling pentru absorbția B₁₂ (descrie în altă parte)
 - Nivelurile serice de fier, acid folic și calciu vor fi scăzute
 - Anemia macrocitară în B₁₂ și deficit de acid folic
 - Timp de protrombină prelungit
 - Nivel scăzut de sodiu și potasiu seric
 - Niveluri serice scăzute de magneziu și zinc
- Teste de respirație
 - Choly-¹⁴C-glicină pentru creșterea bacteriană excesivă
 - Lactoză H₂ pentru intoleranța la lactoză (de exemplu, în creșterea excesivă a bacteriilor)
- Capsulă endoscopie fără fir
 - Permite vizualizarea întregului intestin subțire și permite o evaluare mult mai detaliată a bolii mucoasei intestinului subțire decât studiile cu bariu.
- Biopsie intestinală subțire (duodenală sau jejunală)

Tratament

- Dieta fara gluten in boala celiaca
- Suplimente pancreatice în insuficiența pancreatică
- Dietă cu conținut scăzut de grăsimi și colestiramină pentru deficitul de acid biliar
- Terapie de substituție pentru anemie, boli osoase și defecte de coagulare
- Acid folic oral, fier oral și B₁₂ intramuscular
- Suplimente de vitamina D și calciu
- Complexul de vitamine B
- Colestramină (liant de acid biliar) pentru malabsorbția acidului biliar
- Tratați deshidratarea și deficitul de electroliți prin perfuzie intravenoasă

Q. Discutați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, complicațiile, investigațiile și tratamentul bolii celiace (sprue non-tropical; enteropatia indusă de gluten).

Definiție

- O malabsorbție cronică care produce boli intestinale și cauzată de intoleranța la gluten.
- Caracterizat prin enteropatie mediata imun (aplatizarea vilozității) care duce la maldigestie și malabsorbție.
- Îmbunătățirea clinică și histologică după retragerea glutenului alimentar.

Etiologie

- Deteriorarea imunologică a mucoasei datorită proteinei glutenului de grâu. Glutenul este prezent și în orz și secară. Componenta toxică a glutenului este gliadina ,
- Asociere ridicată cu HLA DQ2 și DQ8.

Fiziopatologia

- Glutenul este proteina de depozitare a semințelor insolubilă în apă din grâu, secară și orz. Gliadina este componenta solubilă în alcool a glutenului.
- α -gliadina și alte peptide înrudite se leagă cu transglutaminaza tisulară în enterocite.

- a-gliadina este bogată în glutamina; transglutaminaza dezaminează reziduurile de glutamină, formând acid glutamic. Dearnidarea crește imunogenitatea a-gliadinei.
- Aceste peptide de gliadină modificate sunt apoi prezentate celulelor T intestinale locale și recunoscute ca străine, stimulând astfel un răspuns imun.
- Ulterior, limfocitele T CD4+ se infiltrează în lamina propria și CD8+ în epiteliul intestinal.
- Recunoașterea peptidelor de gluten legate de HLA de către celulele T duce la activarea acestora și la extinderea clonală a celulelor B care produc anticorpi.
- Anticorpii produși de celulele plasmatice sunt direcționați împotriva unei varietăți de antigene, inclusiv transglutaminaza, endomisium, gliadină și reticulina. Acest lucru duce la o reacție inflamatorie locală intensă în intestine producând îngrășarea vilozităților. Aceasta, la rândul său, duce la malabsorbție.

Patologie

- Mucoasa flexurii duodenojejunale prezintă anomalii
- Trăsăturile caracteristice sunt atrofia viloză parțială sau atrofia viloză subtotală
- Lamina propria demonstrează infiltrate celulare constând din plasmocite și limfocite

Caracteristici clinice

- Văzut atât la copii, cât și la adulți, dar mai frecvent la copii.
- Diagnosticat de obicei în copilăria timpurie în jurul vârstei de 2 ani. Un al doilea vârf se găsește în jurul vârstei de 40 de ani.
- Caracteristici la adulți.
 - Variaza de la anemie ușoară până la o stare de malabsorbție floridă
 - Cea mai frecventă cauză a anemiei este deficitul de fier ; mai rar, se datorează acidului folic și/sau vitaminei B 1 2 deficit
 - Diaree și pierdere în greutate
 - Neuropatie periferică (B 1 și B 12 deficit), hipoproteinemie, edem, dureri osoase și tetanie
 - Caracteristici ale deficitului de vitamine
 - Clubbing (20%), glosita, stomatita unghiulară și pigmentarea pielii
 - Amenoree și infertilitate
 - Amprenta arată atrofia crestei epidermice în 90%
 - O serie de alte sindroame autoimune au fost asociate cu boala celiacă. Acestea includ diabetul de tip 1, boala tiroidiană autoimună, artrita reumatoidă , lupusul eritematos sistemic, boala Addison și altele.
 - Alte caracteristici extraintestinale mai puțin frecvente includ hemosideroza pulmonară idiopatică, nefropatia IgA, creșterea enzimelor hepatice și insuficiența hepatică, miocardita și artrita.

Complicații

- Dermatita herpetiformică:
 - Boală pruriginică cronică caracterizată prin prezența unei erupții cutanate papul-veziculoase simetrice intens pruriginoase care evoluează spre leziuni de crustă larg distribuite pe corp, dar mai ales pe antebrațe, genunchi, fese, încheieturi și scalp.
 - Membranele mucoase sunt mai puțin frecvent implicate.
 - La biopsie se observă în mod caracteristic microabcese neutrofile dermice papilare.
 - La imunofluorescența directă, se detectează depunerea granulară de imunoglobuline A.
 - directă i mm confirmă diagnosticul.
 - De asemenea, au anticorpi IgA direcționați împotriva transglutaminazei epidermice, care este omoloagă cu anticorpul transglutaminază tisulară.
 - Dieta fără gluten este tratamentul de alegere.
 - Dacă nu răspunde, dapsone poate fi încercat.
- Afecțiunile maligne, în special limfomul intestinal, implică în principal jejunul
- Afecțiuni gastrointestinale maligne
- Infecții pneumococice
- Neuropatie periferică, epilepsie și ataxie
- Osteomalacie
- amiloidoză
- Colita microscopică

Investigatii

- Teste serologice
 - Anticorpi IgA anti-endomiziali (EMA; 85-100% sensibili și 95-100% specifici)
 - Anticorpi IgA anti-transglutaminaza tisulară (tTG).

- Anticorpi IgG și IgA antigliadină (nu sunt recomandate în mod obișnuit pentru diagnosticarea bolii celiace)
- Anticorpii peptidici gliadină IgG deamidați mai bine decât anticorpii antigliadină
- Testele pe bază de IgG sunt utile pentru detectarea bolii celiace la pacienții cu deficit de IgA.
- Pacienții nu ar trebui să-și restricționeze dieta înainte de testarea anticorpilor.
- Biopsie jejunală anormală
 - O biopsie poate fi omisă dacă pacientul are titruri mari de anticorpi ($tTG > 1$ Ox EMA normală și pozitivă) și un tip HLA adecvat.
- Teste care indică malabsorbția proteinelor, carbohidraților, grăsimilor și vitaminelor

Teste serologice pentru boala celiacă

Sensibilitatea testului	(%)	Specificitatea (%)	
• Anticorp antiendomizial	IgA	85-98	96-100
• Anticorp antitransglutaminază	IgA	90-98	94-97
• IgA antigliadină	80-90	85-95	
• IgG antigliadină	75-85	75-90	

Tratament

- Dietă strictă fără gluten, pe termen nelimitat. Evitați grâul și produsele din grâu, secara și orzul.
- Orezul, com, soia, cartofii, nucile și fasolea, carnea și fructele sunt sigure. Ovăzul pur în cantități moderate este, de asemenea, sigur.
- Berea trebuie evitată complet, chiar și de la mărci fără alcool, deoarece fabricarea ei implică fermentarea diferitelor cereale care conțin gluten. Același lucru este valabil și pentru toate tipurile de whisky, obținut prin procedee de distilare a malțului.
- Corticosteroizii sunt necesari rar. Util la pacienții critici care prezintă criza cliaca acută manifestată prin diaree severă, deshidratare, scădere în greutate, acidoză, hipocalcemie și hipoproteinemie. De asemenea, necesar pentru pacienții rari care prezintă șoc gliadină după o provocare cu gluten.
- Suplimente de vitamine și minerale, inclusiv administrarea de fier.
- Produsele lactate sunt evitate la început, deoarece deficitul secundar de lactază este adesea asociat cu boala celiacă.

Q. Discutați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul sprue tropicale (sindromul de malabsorbție tropicală idiopatică).

Definiție

- Malabsorbție care apare la pacienții tropicali în absența altor boli intestinale sau paraziți.

Etiologie

- Nu se cunoaște, dar se suspectează un anumit organism infecțios deoarece antibioticele sunt foarte utile în tratamentul acestei boli.
- Unele dintre bacteriile implicate includ *E. coli*, *Klebsiella* și *Enterobacter*.
- Deficitul de acid folic este o altă postulație.

Patologie

- Biopsia jejunală arată atrofie parțială a vilozităților.
- O biopsie jejunală normală exclude sprue tropicale, dar o biopsie anormală nu o diagnostică, deoarece anomalii similare sunt observate la unii subiecți tropicali normali și, de asemenea, în alte afecțiuni.

Caracteristici clinice

- Trei faze:

- Faza inițială a diareei active (frecventă în India)
- Faza intermediară
- Ultima fază (malabsorbție sinceră)
- Pot apărea remisiuni spontane și recăderi
- Diaree, distensie abdominală, anorexie, scădere în greutate și oboseală
- Anemie megaloblastică, edem, glosită și stomatită

Investigatii

- Examinarea scaunului pentru a exclude *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, *Yersinia*, *Cryptosporidium* și alți agenți patogeni
- Anemia megaloblastică

- Hipoalbuminemia
- Teste anormale pentru absorbția grăsimilor
- Testul D-xilozei anormal
- Malabsorbție a vitaminei B₁₂
- Transglutaminaza tisulară și anticorpii endomiziali negativi
- Atrofie parțială viloză la biopsia jejunală

Tratament

- Tetraciclină sau oxitetraciclină 1 g pe zi în patru prize divizate timp de 6 luni
- Acid folic 5 mg pe zi (împreună cu tetraciclină)
- Corectarea deficiențelor de lichide, electroliți, vitamine și fier
- Tratamentul simptomatic al diareei

Î. Discuțați despre etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul intoleranței la lactoză.

Etiologie

- Termenul de intoleranță la lactoză indică faptul că malabsorbția lactozei cauzează simptome gastrointestinale. Apare din cauza deficienței de lactază, o enzimă care apare în membrana de la marginea periei a mucoasei intestinale care hidrolizează lac toza la componentele sale galactoză și glucoză.
- Lactoza (carbohidratul primar din lapte) nu poate fi hidrolizată și, prin urmare, ajunge în colon unde este fermentată de bacterii pentru a produce metan, hidrogen și dioxid de carbon, ceea ce poate duce la simptome gastrointestinale.
- Deficitul primar de lactază este moștenit și se caracterizează prin biopsie intestinală normală. Activitatea lactază începe să scadă după înțărare, de obicei după vârsta de 2 ani.
- Deficitul secundar de lactază poate fi consecința oricărei afecțiuni care lezează marginea periei mucoasei intestinale subțiri sau crește semnificativ timpul de tranzit gastrointestinal. Este adesea asociată cu biopsie intestinală anormală. Văzut în boala celiacă, sprue tropicală, boala Crohn, giardioză și gastroenterita virală.
- Deficitul congenital de lactază este foarte rar.

Caracteristici clinice

- Nivelurile scăzute de lactază per se nu duc la simptome. Dacă și în ce măsură apar simptomele depind de mai mulți factori, cum ar fi cantitatea de lactoză consumată, sensibilitatea individuală și rata de golire gastrică.
- Colici abdominale, distensie abdominală, flatus crescut și diaree după ingerarea laptelui sau a produselor lactate
- Cefaleea, amețea, pierderea concentrării, oboseala, aritmiile cardiace și ulcere bucale pot fi asociate cu malabsorbția lactozei.
- Îmbunătățirea simptomelor la întreruperea laptelui sau a produselor lactate

Investigații

- Test de respirație cu hidrogen
 - Lactoza nedigerată este fermentată de microflora colonică cu producție de hidrogen detectabilă în aerul expirat.
- Măsurarea activității lactază într-o probă de biopsie jejunală

Tratament

- Dietă fără lactoză sau cu restricții în lactoză (evitarea laptelui și a produselor lactate). Cu toate acestea, poate produce deficiențe nutriționale grave, în special deficit de calciu. Majoritatea persoanelor cu intoleranță la lactoză pot tolera o anumită cantitate de lactoză în dieta lor.
- Introducerea treptată a unor cantități mici de lapte sau produse lactate poate ajuta unii oameni să se adapteze la acestea cu mai puține simptome. Adesea, oamenii pot tolera mai bine laptele sau produsele lactate luând-le în timpul meselor.
- [3-galactozidază exogenă
 - Terapia de substituție enzimatică cu lactază microbiană exogenă (obținută din drojdii sau ciuperci) pare să fie eficientă fără efecte secundare semnificative.
 - Enzimele sunt adăugate în formă lichidă în lapte înainte de consumul acestuia sau administrate sub formă solidă (capsule sau tablete) împreună cu lapte și produse lactate.
- Alte modalități terapeutice includ utilizarea iaurtului și a probioticelor ca sursă de [3-galactozidază. Iaurtul întârzie golirea gastrică și tranzitul intestinal determinând livrarea mai lentă a lactozei către intestin, optimizând astfel acțiunea [3-galactozidazei reziduale în intestinul subțire și scăzând încărcătura osmotică a lactozei. De asemenea, conține microorganisme care produc lactază.

Î. Dă o scurtă descriere a bolii Whipple.

- Este o boală multisistem cronică asociată cu malabsorbție.
- Este cauzată de bacterii gram-pozitive, *Tropheryma whippelii*.
- Există macrofage PAS pozitive caracteristice în intestinul subțire și în alte organe implicate (inclusiv articulații, plămâni, sistemul nervos central, inimă și ochi). Aceste macrofage provoacă blocare limfatică în lamina propria a intestinului subțire, provocând malabsorbție.

Caracteristici clinice

- De opt ori mai frecvent la bărbați decât la femei.
- poliartrita cronică, migratorie, nedistructivă, scădere în greutate și dureri abdominale. Steatoreea este mai puțin frecventă.
- Alte caracteristici includ artralgiile migratoare, febră, caracteristici oftalmologice și caracteristici neurologice (demență, nistagmus, mioclonie și oftalmoplegie în stadii avansate).
- Semnele includ limfadenopatie generalizată, artropatie, pigmentare a pielii, distensie abdominală și sensibilitate.
- Afectarea cardiacă duce la insuficiență mitrală și aortică.

Investigatii

- Viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor și proteină C reactivă.
- Teste pentru malabsorbție.
- Factorul reumatoid negativ.
- Biopsia jejunală și biopsia altor țesuturi implicate arată o mulțime de macrofage PAS pozitive care conțin bacili mici.
- Teste PCR pentru *T. whippelii* în salivă, scaun sau lichid articular.

Tratament

- Trimetoprim-sulfametoxazol (comprimat dublu) trebuie administrat de două ori pe zi timp de un an. Tratamentul oral trebuie precedat de un curs de 2 săptămâni de terapie parenterală cu ceftriaxonă (2 g pe zi) sau cu meropenem.

Î. Discutați pe scurt despre etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul giardiozei.

Etiologie

- Organismul este *Giardia lamblia*.
- Infecția apare prin ingestia de chisturi prin apă contaminată sau pe cale fecal-orală.
- Trofozoizii se atașează de mucoasa duodenului și jejunului, provocând alterarea funcțiilor intestinului subțire. Cel mai adesea, nu există distrugerii sau invazii locale.
- Malabsorbția care apare la mulți pacienți se datorează pierderii activităților enzimelor de la marginea periei, în timp ce în unele cazuri există applatizarea vilozităților.
- Pacienții cu hipogamaglobulinemie suferă de infecție prelungită și severă care poate să nu răspundă la tratamentul standard.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație este de 1-3 săptămâni (mediana 7-10 zile).
- Începe ca diaree, greață, vărsături, anorexie, slăbiciune și dureri abdominale. Febra și sângele în scaun sunt rare.
- Simptomele pot persista de la câteva zile până la săptămâni sau luni până la ani.
- Deficitul secundar de lactază este frecvent.
- Mulți pacienți sunt asimptomatici.
- Persoanele cu giardioză cronică pot prezenta sau fără simptome acute antecedente.
- Diareea poate să nu fie un simptom proeminent la acești pacienți care au adesea flatul crescut, scaune moale, malabsorbție, pierdere în greutate și întârziere de creștere.

Investigatii

- Examinarea repetată a scaunului pentru chisturi.
- Detectarea antigenului giardia în scaun cu ajutorul imunotestelor.
- Microscopia fluidului duodenal sau jejunal va demonstra organismul.
- Biopsia jejunală arată giardia pe mucoasă.
- Cazurile de lungă durată arată steatoree, malabsorbție de xiloză, vitamina B₁₂ și intoleranță la lactoză.

Tratament

- Tinidazol 40 mg/kg în doză unică, repetată după 1 săptămână.
- Metronidazol 2 g pe zi timp de 3 zile sau metronidazol 200 mg de trei ori pe zi timp de 7 zile.
- Ornidazol 500 mg de două ori pe zi timp de 2-3 zile
- Nitazoxanida 500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile.
- Metronidazol 800 mg TID timp de 3 săptămâni în cazuri refractare.
- Albendazol 400 mg o dată pe zi timp de 5-10 zile
- Evitați alimentele care conțin lactoză timp de cel puțin o lună după terapie.

Q. Ce este diareea calatorului? Explicați pe scurt.

- Alimentele și apa contaminate cu materii fecale sunt principalele rezervoare pentru agenții patogeni care provoacă diareea călătorului.

Etiologie

- | | |
|--|--------------------------------|
| • <i>E. coli</i> (toxigenă și enteroagregativă) | • <i>Giardia lamblia</i> |
| • <i>Vibrio parahaemolyticus</i> | • <i>Entamoeba histolytica</i> |
| • Biotipul <i>Vibrio cholerae</i> -El tor | • Virusul rotativ |
| • <i>Shigella</i> | • Virusul Norwalk |
| • <i>Salmonella</i> (nontifoid) | |
| • <i>Campylobacter</i> | |
| • De obicei, nu este identificat niciun organism | |

Caracteristici clinice

- De obicei afectează călătorii intercontinentali.
- Debut brusc, diaree apoasă, care durează 2-5 zile
- Crampe abdominale, greață, vărsături, anorexie și febră
- Sensibilitate diferită pe abdomen

Tratament

- De obicei, autolimitat și nu este necesar niciun tratament.
- Corectarea deshidratării prin suplimente de rehidratare orală.
- Agenții anti-diareice și antibioticele sunt necesare rar. Dacă pacientul are febră sau are diaree cu sânge, se poate utiliza norfloxacină sau ciprofloxacină. Azitromicina este utilizată dacă pacienta este alergică la chinolone sau este gravidă.
- Trimetoprim-sulfametoxazolul și doxiciclina nu mai sunt recomandate din cauza dezvoltării rezistenței pe scară largă.
- Rifaximina, un derivat slab absorbit de rifampicină, este foarte eficient împotriva agenților patogeni bacterieni neinvazivi.
- Loperamida poate fi utilizată împreună cu un antibiotic pentru a reduce simptomele.

Prevenirea

- Doxiciclina 100 mg/zi timp de câteva săptămâni.
- Subsalicilat de bismut se administrează 60 ml de patru ori pe zi. A se evita dacă sunt alergice la aspirină, sunt însărcinate sau la anticoagulante. De asemenea, evitați dacă luați doxiciclină (de exemplu, pentru profilaxia malariei).
- Norfloxacină sau ciprofloxacină sau rifaximină o dată pe zi.
- Probioticele pot fi utile.

Q. Descrieți pe scurt tumorile carcinoide și sindromul carcinoid.

- Tumorile carcinoide sunt neoplasme ale celulelor neuroendocrine (de exemplu, celule enterocromafine). Acestea sunt acum clasificate ca tumori neuroendocrine (NET).
- Clasificat pe baza originii lor embriologice:
 - Intestin anterior (plămâni, bronhii și stomac)
 - Intestinul mediu (intestinul subțire, apendicele și intestinul gros proximal)
 - Intestin posterior (intestin gros distal, rect).
- Locurile comune ale NET în tractul gastrointestinal sunt ileonul, apendicele și rectul.
- Sindromul carcinoid se referă la simptomele sistemice produse, atunci când produșii secretori ai acestor tumori sunt eliberați în circulația sistemică.

- Acest sindrom apare de obicei după metastazele hepatice ale carcinoizilor din intestinul mediu, deoarece, în mod normal, ficatul este capabil să dezactiveze acești produși secretori.
- În schimb, pacienții cu carcinoizi din intestinul anterior (bronșic și extraintestinal) pot prezenta sindrom carcinoid fără metastaze hepatice, deoarece produsele lor secretoare ocolesc în mod normal ficatul și intră direct în circulația sistemică.
- Tumorile intestinului posterior produc rareori acest sindrom, deoarece nu secretă aceste produse.
- Carcinoizii intestinali prezintă o tendință mare de metastaze hepatice.

Produse secretoare

• Serotonina	• Bradikinine
• Histamina	• Hormon adrenocorticotrofic
• Tahikinine	• Factorul de eliberare a corticotrofinei
• Motilin	• Prostaglandine

Caracteristici clinice

- Înroșirea cutanată care implică capul și gâtul (zona roșie) asociată cu lacrimare, edem periorbital, tahicardie și hipotensiune arterială. Acest lucru poate dura de la câteva minute la ore. Spălarea poate fi precipitată de brânză, nuci și vin.
- Diaree cu crampe borborigme și malabsorbție. Înroșirea feței și diareea sunt precipitate de alimente, alcool sau exerciții fizice.
- Telangiectazia facială este telangiectazia violet, cea mai marcată în zona malară.
- Leziuni ale valvei cardiace drepte, în special regurgitare tricuspidiană și stenoză pulmonară.
- Apare respirația șuierătoare, din cauza bronhoconstricției.
- Leziunile asemănătoare pelagra se datorează conversiei triptofanului în serotonină (în mod normal, niacina este produsă din triptofan).
- Caracteristicile generale includ hepatomegalie, cauzată de metastaze hepatice, obstrucție intestinală și sângerare și o miastenie asociată tumorii.

Diagnostic

- Creșterea excreției urinare a acidului 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA) în colectarea de 24 de ore (mai mult de 9 mg).
- Niveluri plasmatice crescute de cromogranina A.
- Nivelul serotoninei din sânge și trombocite este ridicat.
- CT, RMN și scintigrafie cu receptori de somatostatina, tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu 5-hidroxitriptofan radiomarcant și ocazional laparotomie pentru localizare.
- Măsurarea concentrației crescute de serotonină în țesutul tumoral.

Tratament

- Evitarea condițiilor și dietelor care precipită înroșirea feței și diareea
- Suplimentarea alimentelor cu niacină
- Bronhodilatatoare pentru respirație șuierătoare
- Loperamidă pentru diaree
- Antagoniști ai receptorilor serotoninei (ciproheptadină, metisergidă și ondansetron) pentru a controla diareea. Acești agenți pot controla, de asemenea, spălarea în unele cazuri
- Analogii somatostatinei (de exemplu, octreotida și lanreotida) sunt utili pentru a controla înroșirea feței.
- Rezecția chirurgicală a tumorii
- Excizia metastazelor hepatice sau embolizarea arterei hepatice cu sau fără chimioterapie

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul colitei ischemice.

Aprovizionarea cu sânge

- Artera mezenterică superioară furnizează două treimi proximale din colonul transvers, colonul ascendent și cecum.
- inferioară furnizează colonul transvers distal, colonul descendent, colonul sigmoid și aspectul proximal al rectului.
- Artera iliacă internă alimentează rectul mediu și distal prin arterele rectale.
- Artera marginală a lui Drummond se extinde de-a lungul periferiei mezenterului colonic, dând naștere la vasa recta și leagă artera mezenterică inferioară de artera mezenterică superioară. Vasele colaterale ajută la asigurarea unei perfuzii adecvate, dacă una dintre ramurile principale devine ocluză.
- Flexura splenică (**punctul Griffiths**) și colonul sigmoid (**punctul Sudeck**) sunt zonele cele mai sensibile la scăderea fluxului sanguin. Aceste zone „bazin de apă” sunt acolo unde circulația din artera mezenterică superioară și artera mezenterică inferioară se întâlnește și unde se întâlnesc artera mezenterică inferioară și artera rectală. Aceste zone se bazează pe artera marginală a lui

Drummond pentru a asigura fluxul colateral.

- Astfel, colonul stâng și flexura splinei implicate în 75% din colita ischemică.

- Severitatea ischemiei va determina dacă apare necroză transmurală (colită gangrenoasă) sau numai mucoasa și/sau submucoasa este implicată (colită nongangrenoasă).

Etiologie

- Hipoperfuzie sistemică.
- Ocluzia arterei mezenterice inferioare ducând la ischemie a colonului stâng (tromboză și embolie).
- Ocazional, se poate dezvolta din cauza vasculitei sau ingerării de contraceptive orale.
- Droguri (de exemplu alosetron, medicamente antihipertensive, digoxină, cocaină etc.).
- Siclemie.
- Sindromul colonului iritabil și BPOC (de 2-4 ori mai predispuse la dezvoltarea colită ischemică).

Caracteristici clinice

- Majoritatea pacienților au peste 60 de ani.
- Dureri abdominale inferioare colicioase (deseori asociate cu nevoia de a defeca), greață și vărsături.
- Diaree cu sânge și mucus.
- Sensibilitate și pază asupra abdomenului inferior stâng, în special în fosa iliacă stângă.
- Sângerarea persistentă și durerea sugerează formarea stricturii.
- Câțiva pacienți pot evolua spre șoc cu dureri abdominale generalizate, indicând peritonită secundară gangrenei.
- Trebuie diferențiat de ischemia mezenterică acută (majoritatea pacienților cu ischemie mezenterică prezintă debut brusc de durere abdominală severă disproporționată cu sensibilitatea; par profund bolnavi și nu au scaune cu sânge până în stadiile tardive).

Investigații

- Leucocitoza.
- Radiografia simplă a abdomenului arată amprenta degetului mare la flexia splenice și colonul descendent.
- Clisma cu bariu dublu contrast demonstrează implicarea flexurii splenice și a colonului descendent. Mucoasa! anomaliile sunt imprimarea degetului mare și ulcerarea.
- CT abdomen.
- Colonoscopia a înlocuit studiile cu bariu deoarece este mai sensibilă. Sigmoidoscopia arată mucoasa rectală normală și sângerare coborând de sus.
- Arteriografia confirmă diagnosticul la pacienții cu leziuni obstructive.

Tratament

- Management conservator cu lichide intravenoase, stabilizare hemodinamică, întreruperea sau evitarea agenților vasoconstrictori, repaus intestinal și antibiotice empirice.
- Tratament chirurgical pentru peritonită și stricturi.

Î. Care sunt cauzele sângerării gastrointestinale inferioare?

- Tractul gastrointestinal inferior se extinde de sub ligamentul lui Treitz.

Cauze

<ul style="list-style-type: none"> • Hemoroizi, polipi • Carcinom de colon și rect • Boala diverticulară • Angiodisplazie 	<ul style="list-style-type: none"> • Colita ulcerativă • colita ischemică • Malformații AV • Diverticul Meckel
---	--

Q. Discuțați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul colitei pseudomembranoase (colită asociată antibioticelor).

Etiologie

- Diareea apare din cauza unei toxine produse de *Clostridium difficile*, atunci când flora bacteriană normală este alterată sau suprimată de antibiotice.
- Antibioticele implicate frecvent sunt:
 - Tetraciclină
 - Ampicilină

- Lincomicina
- Clindamicina
- Altele — difenoxilat, chinolone, alte antibiotice
- Alți factori de risc includ spitalizarea prelungită și pacienții vârstnici.

Patogeneza

- Două condiții prealabile pentru dezvoltarea diareei asociate cu *C. difficile* :
 - Perturbarea florei gastrointestinale normale care determină reducerea rezistenței la colonizare favorizând *C. difficile*.
 - Achiziția *C. difficile* dintr-o sursă exogenă.
- Două toxine necesare pentru a provoca diaree:
 - Toxina A perturbă mucoasa colonului! aderența celulară la membrana bazală a colonului și lezează vârfurile vilozităților.
 - Toxina B intră în celulă prin endocitoză și induce apoptoza.
- Ambele toxine stimulează monocitele și macrofagele, care la rândul lor eliberează interleukina 8, ducând la infiltrarea tisulară cu neutrofile.
- Amploarea manifestărilor clinice depinde de răspunsul imun la *C. difficile*. Pacienții cu niveluri scăzute de antitoxină A IgG manifestă o boală mai severă, spre deosebire de cei cu niveluri mai mari, care de obicei se recuperează spontan.

Patologie

- Rectul și colonul prezintă o membrană gălbuie aderentă la mucoasa erodată (pseudomembrană).
- Membrana este formată din fibrină și polimorfe.

Caracteristici clinice

- Apare de obicei la adulți.
- Pacientul ia de obicei antibiotice sau ar fi primit antibiotice în ultimele 8 săptămâni.
- Diaree apoasă abundentă cu crampe abdominale.
- Poate apărea sânge în scaun.
- Complicațiile includ deshidratare, tulburări electrolitice, hipoalbuminemie, megacolon toxic, perforație intestinală, hipotensiune arterială, insuficiență renală, sepsis și deces. Diareea poate fi absentă, dacă pacientul dezvoltă ileus paralytic sau colită fulminantă

Investigatii

- Sigmoidoscopia sau colonoscopia prezintă membrană gălbuie (pseudomembrană).
- Caracteristicile histologice ale pseudomembranei (consultați patologia).
- Scaunul conține toxină produsă de *C. difficile* (trebuie făcut numai pe scaune diareice, cu excepția cazului în care se suspectează ileus paralytic).
- Detectarea glutamat dehidrogenazei în scaun prin imunotest enzimatic (prezentă atât în tulpinile toxigenice, cât și în cele netoxigenice de *C. difficile*). Ajutor pentru a exclude boala.
- Cultura scaunului.
- Teste de amplificare a acidului nucleic (de exemplu, PCR) pentru detectarea genelor toxinelor A și B.

Tratament

- Retrageți drogul ofensator.
- Rehidratare orală sau intravenoasă.
- Metronidazol oral 500 mg de trei ori pe zi timp de 10-14 zile în cazuri ușoare până la moderate.
- Vancomicina orală 125-500 mg 6 ore timp de 14 zile în cazuri severe.
- Vancomicina orală plus metronidazol intravenos în cazuri refractare.
- Vancomicina intravenoasă nu este eficientă.
- Terapia probiotică orală (utilizarea bacteriilor vii nepatogene pentru a restabili flora intestinală și pentru a oferi rezistență la colonizare împotriva *C. difficile*) este adesea utilizată în cazurile rezistente sau recidivante. Probioticele folosesc organisme rezistente la acidul gastric. *Lactobacillus acidophilus* și *Saccharomyces boulardii* produc proteaze care digeră toxinele *C. difficile* . Cu toate acestea, beneficiile clinice nu sunt prezentate; poate produce rareori septicemie.
- Medicamentele antimotilitate (loper a m i de sau difenoxilat) nu trebuie administrate deoarece pot precipita megacolon toxic.
- Colectomie la pacienți grav bolnavi, refractari.

Prevenirea

- Spălarea mâinilor, folosirea mănușilor, izolarea pacienților într-o singură cameră, măsuri de precauție și curățarea mediului fizic pe toată durata bolii simptomatice.

- Lucrătorii din domeniul sănătății ar trebui să se spele pe mâini cu apă și săpun, mai degrabă decât cu agenți de dezinfectare a mâinilor pe bază de alcool, deoarece alcoolul este inefficient în uciderea sporilor de *C. difficile*.

Î. Explicați pe scurt sindromul Gardner.

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tulburare autozomal dominantă • Numeroși polipi adenomatoși în colon • Puțini polipi gastrici și duodenali | <ul style="list-style-type: none"> • Tumori benigne ale țesuturilor moi, cum ar fi lipoame, fibroame și chisturi sebacee • Osteoame, care implică în special maxilarul și craniul • Tratamentul este colectomia totală profilactică de teama carcinomului de colon |
|--|---|

Î. Dă o scurtă descriere a sindromului Peutz-Jeghers.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal dominant disorder • Multiple hamartomatous polyps of the entire GIT but mainly in small intestine • Pigmentation of skin, lips and buccal mucosa • Anaemia, rectal bleeding, abdominal pain, intestinal obstruction, intussusception | <ul style="list-style-type: none"> • Tumori ale ovarelor, sânului, pancreasului, plămânilor și endomului trium în unele cazuri • Potențialul malign al polipilor • Diagnostic și tratament prin enteroscopia intraoperatorie (IOE) și enteroscopia cu balon dublu (DBE) pentru a elimina toți polipii intestinali subțiri • Supraveghere ulterioară a diferitelor tipuri de cancer prin colonoscopie periodică, endoscopie superioară, endoscopie |
|---|---|

capsulă, CT, RMN sau ecografie a pancreasului, radiografie toracică, mamografie și examen pelvin cu ultrasunete la femei, examen testicular la bărbați, antigen carbohidrat 19-9 (CA 19-9) și antigen canceros (CA-125)

Q. Discutați pe scurt despre tulburările psihosomatice ale tractului gastrointestinal.

Q. Descrieți etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul sindromului de colon iritabil.

Definiție

- O tulburare funcțională a tractului gastrointestinal este una pentru care nu poate fi găsită nicio cauză structurală, infecțioasă sau biochimică. O clasificare a tulburărilor funcționale ale tractului gastrointestinal este prezentată mai jos.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Bad taste (cacogeusia) or foul smell of breath (halitosis) • Functional heartburn • Non-cardiac chest pain due to oesophageal dysmotility • Functional dyspepsia • Functional bloating | <ul style="list-style-type: none"> • Globus hystericus • Aerophagia and unspecified excessive belching • Functional vomiting and cyclic vomiting syndrome • Irritable bowel syndrome • Functional diarrhoea and functional constipation |
|--|--|

Globus Hystericus

- Senzație persistentă sau intermitentă, nedureroasă de nod sau corp străin în gât.
- Apariția senzației între mese (adică senzația este independentă de înghițire).
- Absența disfagiei sau odinofagiei.
- Absența dovezilor că refluxul gastro-esofagian este cauza simptomului.
- Absența tulburărilor de motilitate esofagiană bazate pe histopatologie.

Vărsături funcționale sau psihogenice

- Mai apare în nevroza de anxietate.
- Apare de obicei la trezire sau imediat după micul dejun.
- La tineri, poate fi din cauza fobiei școlare.

- Se caracterizează prin vomă numai sau vărsături ale secrețiilor gastrice sau alimentelor.
- Pierdere în greutate mică sau deloc.
- Excludeți sarcina, abuzul de alcool, depresia, tulburările SNC, cauzele metabolice și consumul cronic de canabis.
- Tratamentul constă în principal din tulburările psihologice subiacente, tranchilizante și antiemetice.

Sindromul intestinului iritabil

- Sindromul intestinului iritabil (IBS) este un complex de simptome benigne, cronice, de obiceiuri intestinale alterate și dureri abdominale.

Etiologie

- Nu poate fi găsită nicio cauză organică.
- Motilitatea GI alterată apare sub formă de reflex gastrocolic exagerat, golire gastrică alterată, contracții crescute ale intestinului subțire și creșterea tranzitului intestinal subțire.
- Neurotransmițătorii precum serotonina pot fi un factor important. Stimulează secreția intestinală și peristaltismul pe lângă - receptorii de durere viscerală prin căile 5-HT₃ și 5-HT₄. Semnalizarea serotoninei este terminată de un transportor specific de recaptare a serotoninei (SERT) situat pe enterocite din mucoasa intestinală. O scădere a SERT duce la creșterea concentrațiilor de serotonine la receptori.
- Tulburările psihologice precum anxietatea, tensiunea și îngrijorarea excesivă sunt toate semnificative din punct de vedere etiologic.
- Anumite alimente pot precipita un atac.

Caracteristici clinice

- Trei variante clinice:
 - Cei cu colită spastică, care au în principal dureri abdominale cronice și constipație (IBS cu constipație sau IBS predominant în constipație - cel puțin 25% din scaune sunt dure și mai puțin de 25% sunt moale sau apoase).
 - Cei cu diaree apoasă cronică intermitentă, adesea fără durere (IBS cu diaree sau IBS predominant diaree - cel puțin 25% din scaune sunt moale sau apoase și mai puțin de 25% sunt dure).
 - Cei cu ambele caracteristici și diaree alternativă și constipație (IBS mixt - cel puțin 25% din scaune sunt moale sau apoase și cel puțin 25% sunt dure).
- Mai frecvent la femeile din grupa de vârstă 20-40 de ani.
- Durerea abdominală este cel mai frecvent simptom. Durerea se referă la fosa iliacă stângă sau dreaptă sau la hipogastriu.
- Durerea adesea provocată de alimente și ameliorată prin defecare.
- Diareea este adesea nedureroasă, apare dimineața, dar niciodată seara.
- În IBS predominant constipația, scaunele sunt descrise ca pește, ca panglică sau ca creion.
- Mucusul poate fi prezent sau nu.
- Tenesmusul postprandial este frecvent, din cauza unui reflex gastrocolic exagerat.
- Alte simptome sunt distensia abdominală, senzația de evacuare incompletă a rectului, flatul excesiv, dispepsie, arsuri la inimă, frecvență și disurie.
- Simptomele extraintestinale sunt frecvente și includ dureri de cap, dureri de spate, oboseală, mialgie, dispareunie și frecvență urinară.
- Examenul fizic este de obicei negativ, cu excepția unei căderi sigmoide sensibile a fecalelor și a ampulei rectale goale.

Investigații

- Scopul principal al investigațiilor este de a exclude bolile intestinale organice.
 - Examinarea scaunului pentru leucocite, paraziți, ovule și sânge ocult
 - Se recomandă testarea de rutină pentru boala celiacă
 - Sigmoidoscopie
 - De obicei normal sau poate prezenta un model vascular proeminent
 - Se pot observa cantități mari de mucus
 - Intestinul prezintă o activitate motorie marcată
 - Dificultatea de a negocia curba rectosigmoidiană din cauza spasmului
 - Clismă cu bariu
 - De obicei normal
 - Se poate observa spasticitatea sigmoidului, marcaje haustrale accentuate și aspectul tubular al colonului descendent.
 - Excludeți deficitul de lactază, hipertiroidismul și abuzul de alcool.

Criterii de diagnostic

Criteriile Roma III

Dureri sau disconfort abdominal recurent cel puțin 3 zile pe lună în ultimele 3 luni (cu debutul simptomelor cu cel puțin 6 luni înainte de diagnostic) asociat cu două sau mai multe dintre următoarele:

- Ameliorarea cu defecare
- Debut asociat cu o modificare a frecvenței scaunului
- Debut asociat cu o schimbare a aspectului scaunului

Alte simptome care nu sunt esențiale, dar susțin diagnosticul IBS:

- Frecvență anormală a scaunului (>3 mișcări intestinale/zi sau <3 mișcări intestinale/săptămână)
- Forma anormală a scaunului (scaun nodular/dur sau moale/apos)
- Pasaj anormal al scaunului (încordare, urgență sau senzație de mișcare incompletă a intestinului)
- Trecerea mucusului
- Balonare sau senzație de distensie abdominală

Tratament

- Asigurarea pacientului și explicația simptomelor.

Constipație-Predominant IBS

- Creșteți conținutul de furaje brute din dietă și adăugați un laxativ în vrac (metilceluloză, coji de isab gol, psyllium și com fibre).
- Agenții procinetici precum mosaprida și levosulpirida nu sunt utili la majoritatea pacienților.
- Tegaserod, un 5-HT₄ agonist și un medicament procinet, stimulează secreția intestinală de apă și clorură și scade răspunsul nociceptiv la distensia rectală. Cu toate acestea, utilizarea sa este limitată la femeile cu vârsta sub 55 de ani fără morbiditate cardiovasculară, care sunt sever stresate din cauza simptomelor (inclusiv durere) și care sunt educate cu privire la posibilele efecte secundare, în special diaree severă și evenimente cardiovasculare ischemice.
- Agenții osmotici precum polietilenglicolul, lactuloza și laptele de magnezie pot fi încercați, dacă suplimentarea cu fibre eșuează.
- Un lubiproston laxativ, care acționează ca un activator al canalului de clorură pentru a crește secreția de apă în fecale, poate fi utilizat la femei. Un alt secretagog intestinal, linaclohidra, este un agonist al guanilat-ciclazei (GC-C). Activează receptorii GC-C de pe enterocitele intestinale provocând activarea canalului de clorură.
- Dacă durerea abdominală nu este ameliorată în mod adecvat, faceți o încercare pe termen scurt cu un agent anticolinergic (diciclam în e 10 mg TID) sau un antispastic (mebeverină 135 mg TID).
- Agenții psihotropi precum amitriptilina (10-25 mg inițial) pot fi utili la pacienții cu dureri abdominale.

Diaree - IBS predominant

- Dați loper a m i de (2-4 mg de până la patru ori pe zi).
- Cholestyr a m i ne (4 g de patru până la șase ori pe zi), un agent de sechestrare a acizilor biliari, este un agent de linia a doua. Acest lucru se datorează faptului că malabsorbția acidului biliar este observată la până la o treime dintre pacienți.
- 5-HT₃ inhibă motilitatea GI și beneficiază de durerea abdominală prin reducerea sensibilității viscerale. Ondansetronul, granisetronul, alosetronul și cilansetronul sunt toate 5-HT₃ selective. Alosetronul poate produce colită ischemică severă și este aprobat pentru femeile cu simptome severe care nu răspund la alt tratament. Este contraindicat la pacienții cu constipație.
- Rifaximina poate fi de ajutor în tratamentul balonării și poate ameliora simptomele globale.
- Probioticele pot fi utile la unii pacienți.
- Anticolinergice pentru controlul durerii.

Q. Descrieți etiologia, patologia, caracteristicile clinice, complicațiile, diagnosticul diferențial, investigațiile și tratamentul tuberculozei abdominale.

- Tuberculoza abdominală indică afectarea tuberculoasă a intestinului, ganglionilor limfatici abdominali, peritoneului, fie individual, fie în diverse combinații.
- Tuberculoza intestinală afectează frecvent regiunea ileocecală la 70% dintre pacienți. Acest lucru este posibil legat de:
 - Stază fiziologică crescută
 - Viteza crescută de absorbție a fluidelor și a electroliților
 - Activitate digestivă minimă
 - Abundență de țesut limfoid
- Alte zone care pot fi afectate includ colonul ascendent, jejunul, colonul sigmoid, rectul, duodenul, stomacul și esofagul.

Etiologie

- *Mycobacterium tuberculosis*.

Rute de răspândire

- Tuberculoza intestinală
 - Răspândire hematogenă din focarul pulmonar primar în copilărie, cu reactivare ulterioară
 - Ingestia de bacili în spută din focar pulmonar activ
 - Răspândire directă de la organele adiacente
 - Prin canalele limfatice din ganglionii infectați
- Tuberculoza peritoneală
 - Răspândire din ganglionii limfatici
 - Răspândire din leziuni intestinale
 - Răspândire de la salpingita tuberculoasă la femele

Patologie*Tuberculoza intestinală*

- Trei tipuri
- Ulcerativ (60%)
 - Se găsește mai des la adulții subnutriți.
 - Ulcerele superficiale multiple sunt în mare parte limitate la suprafața epitelială a zonei ileocecale.
 - Axa lungă a ulcerelor perpendiculare pe axa lungă a segmentului intestinal implicat (FC în febra tifoidă, axa lungă a ulcerelor intestinale este paralelă cu axa lungă a segmentului implicat).
 - Vindecarea cicatrică a acestor ulcere circumferențiale are ca rezultat stricturi. Modificările arteriale ocluzive pot produce ischemie și pot contribui la dezvoltarea stricturilor.
 - Rareori, endarterita poate produce sângerări masive.
- Hipertrofic (10%)
 - Văzut în tuberculoza ileocecală.
 - Se găsește mai des la adulții relativ bine hrăniți.
 - Constă în cicatrici, fibroză, împreună cu masă hipertrofică locală. Poate fi confundat cu malignitatea.
- Ulcero-hipertrofic (30%)
 - Combinație de forme hipertrofice și ulcerative.
 - Prezintă un nodul de fosă iliacă dreaptă constituit din zonă ileocecală hipertrofică, grăsime mezenterică și ganglioni limfatici.

Tuberculoza peritoneală

- Peritoneul este împânzit cu mai mulți tuberculi galben-alb.
- Peritoneul este gros și hiperemic, cu o pierdere a strălucirii sale.
- Epiploul este și el îngroșat.
- Apare sub trei forme:
 - Tipul umed se prezintă cu ascita.
 - Tipul enchistat (loculat) se prezintă cu o umflătură abdominală localizată.
 - Tipul fibrotic se prezintă cu mase abdominale compuse din îngroșări mezenterice și omentale, cu ansele intestinale măta resimțite ca noduli în abdomen. Adeziunile pot implica ansele intestinale producând obstrucție intestinală subacută.
 - O combinație a acestor tipuri este, de asemenea, comună.

Tuberculoza ganglionilor limfatici

- Implicarea ganglionilor limfatici mezenterici, omentali, periportali, peripancreatici.
- Ganglionii pot deveni palpabili ca mase rotunjite (tabes mesenterica).
- Se observă de obicei la adulții tineri.
- Poate fi confundat cu limfomul.

Caracteristici clinice

- Se observă predominant la adulții tineri
- Prezentarea clinică este acută, cronică sau acută pe cronică
- Simptomele frecvente includ febră, durere, diaree, constipație, constipație alternativă și diaree, scădere în greutate, anorexie și stare de rău

- Durere fie colică din cauza compromisului luminal, fie surdă și continuă, când sunt implicați ganglionii limfatici mezenterici
- Examenul abdominal poate evidenția nicio anomalie sau o senzație de aluat
- O masă bine definită, fermă, de obicei mobilă este adesea palpabilă în cadranul inferior drept al abdomenului
- Limfadenita asociată produce masă
- Distensie abdominală din cauza ascitei

Complicații

- Hemoragie
- Perforare
- Obstrucție intestinală subacută
- Formarea fistulelor (între piele și intestin sau între două anse ale intestinelor)
- Malabsorbție (tuberculoza ileocecală cauza comună a malabsorbției în India). Diverse cauze ale malabsorbției includ:
 - Creșterea excesivă bacteriană într-o buclă stagnantă
 - Deconjugarea sărurilor biliare
 - Suprafața absorbantă diminuată din cauza ulcerăției
 - Implicarea limfatică și a ganglionilor limfatici

Diagnostic diferențial

- Sprue tropicală
- Amebiaza
- Infestarea cu viermi
- Limfom
- boala Crohn
- Malignitatea colonului

Investigații

- VSH crescut, anemie și hipoalbuminemie
- Radiografia toracică
 - Poate prezenta dovezi ale unei leziuni tuberculoase active sau vechi
- Radiografia simplă a abdomenului
 - Ganglioni limfatici calcificați
 - Ansele intestinale dilatate cu niveluri multiple de aer-fluid din cauza obstrucției
 - Aer sub diafragmă și bucle dilatate datorită perforației
- Făină de bariu
 - Poate prezenta hipermotilitate (tranzit intestinal accelerat)
 - Hipersegmentarea coloanei de bariu („intestin de pui”)
 - Precipitarea, flocularea și diluarea bariului
 - Stenoză luminală cu contururi netede, dar rigide („stenoză cu clepsidră”)
 - Stricturi multiple cu dilatarea segmentară a anselor intestinale
 - Semnul Stierlin - un defect caracterizat prin incapacitatea segmentului bolnav de a reține bariul, care altfel este reținut în mod normal de segmentele adiacente neimplicate. Apare ca o îngustare a ileonului terminal cu golire rapidă într-un cecum scurtat.
 - Semn de șir – un flux subțire de bariu văzut în ileonul terminal

Notă: Atât semnele Stierlin, cât și cele String pot fi observate și în boala Crohn și, prin urmare, nu sunt specifice pentru tuberculoză.

- Clismă cu bariu.
 - O deschidere largă a valvei ileocecale cu îngustarea ileonului terminal ("Fleischner" sau "semnul umbrelă inversată")
 - Îngroșarea pliurilor și neregularitatea conturului ileonului terminal micșorat în dimensiune („cecum conic”)
 - Cecum tras în sus din cauza contracției și fibrozei mezocolonului
 - Pierderea unghiului ileocecal normal și a ileonului terminal dilatat, care apare suspendat de un cecum retras, fibrozat („deformarea gâtului de găscă”)
 - Stenoză localizată vizavi de valva ileocecală, cu un cecum neted rotunjit și un ileon terminal dilatat („stenoză snur de pungă”)
- Ecografia abdominală
 - Lichidul intraabdominal (liber sau loculat; cu sau fără resturi și septuri)
 - Lichid localizat între ansele intestinale orientate radial din cauza exsudației locale din intestinul inflammat (ascita interloop; semn „sandviș club” sau „pâine feliată”)

- • Limfadenopatie, discretă sau mată cu ecotextură eterogenă datorită cazeării
- Îngroșarea uniformă și concentrică a peretelui intestinal în regiunea ileocecală (versus îngroșarea excentrică la marginea mezenterică întâlnită în boala Crohn și aspectul pestriț al malignității)
- Scanare CT cu contrast
 - Îngroșarea circumferențială simetrică a cecului și ileonului terminal
 - Ganglionii limfatici regionali
 - Îngroșarea mezenterice
 - Ulcerație sau nodularitate în ileonul terminal, împreună cu îngustarea și dilatația proximală
 - Fluid ascitic cu valoare mare de atenuare
 - Peritoneul îngroșat și nodulii peritoneali de intensificare
 - Îngroșarea omentală văzută ca un aspect de tort omental
 - Caseating ganglionii limfatici cu centri hipodensi și îmbunătățirea marginii periferice
 - Ganglioni retroperitoneali (periaortici și pericavali) aproape niciodată izolat, spre deosebire de limfom
- Examenul lichidului ascitic
 - Vezi „ascita”.
- Biopsia peritoneului
 - Pumn
 - Laparoscopic
- Colonoscopia
 - Noduli mucoși și ulcere în colon
 - Biopsie de la marginea ulcerului

Tratament

- Tratament antitubercular similar cu tratamentul tuberculozei pulmonare
- Chirurgie
 - Strictureplastie pentru stricturi care reduc lumenul cu 50% sau mai mult și care provoacă dilatare proximală.
 - Rezecția segmentului cu stricturi multiple
 - Tratamentul perforației

Q. Enumerați condițiile care cauzează ulcere în intestin.

- | | |
|--------------------|-------------------------------------|
| • Febră enterică | • Dizenterie bacilară Gram-negativă |
| • Tuberculoză | • Sindrom Zollinger-Ellison |
| • Amebiaza | • Ulcere maligne |
| • Colita ulceroasă | • Ocluzia arterei mezenterice |
| • boala Crohn | • Colită ischemică |

Î. Care sunt bolile inflamatorii intestinale?

Q. Prezentați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul colitei ulcerative.

- Bolile inflamatorii intestinale sunt tulburări inflamatorii cronice ale tractului gastrointestinal caracterizate printr-un curs recidivant și remisiv.
- Bolile inflamatorii intestinale includ mai multe afecțiuni, cele mai frecvente fiind:
 - Colita ulcerativă
 - boala Crohn
- Alte boli inflamatorii intestinale mai puțin frecvente includ:
 - Colita ulcerativă microscopică
 - Colita limfocitară microscopică
 - Colita colagenă microscopică

Colita ulcerativă

Definiție

- Colita ulceroasă este o boală inflamatorie care afectează în principal intestinul gros, caracterizată clinic prin atacuri recurente de diaree cu sânge și patologic prin inflamația difuză a mucoasei colonului.
- Extinderea bolii poate fi împărțită în general în boală distală și mai extinsă.
 - Boala distală se referă la colita limitată la rect (proctită) sau rect și colon sigmoid (proctosigmoidită).

- Boala mai extinsă include „colita din partea stângă” (până la flexura splenică), „colita extinsă” (până la flexura hepatică) și pancolita (care afectează întregul colon).

Etiologie

- Familial sau genetic
 - Istorie familială puternică
 - Apariția la gemenii monoziagoți
- Infecțios
 - Posibili agenți patogeni includ:
 - Mycobacterium (M. avium paratuberculosis)*
 - Virusul rujeolei
 - Listeria monocytogenes*
 - Drojdii
 - Bacteriile endogene
 - Bacteroides*
 - E. coli*
- Factori dietetici
 - Deficiența sau excesul anumitor substanțe nutritive (acid butiric, sulfuri, L-arginina și glutamina)
- Fumat
 - Pacienții cu boala Crohn sunt mai predispuși să fie fumători, iar fumatul o poate agrava.
 - Există un risc crescut de colită ulcerasă la nefumători.
- Psihologic
 - Personalitatea caracteristică și stresul psihologic major sunt legate de erupții și precipitarea simptomelor.
- Reglare imunitară defectuoasă
 - Au fost descrise multe anomalii imunologice care includ stimularea macrofagelor care conduc la o producție excesivă de citokine (interleukina-1, interleukina-6 și factorul de necroză tumorală-a). Există și activarea altor celule (eozinofile, mastocite și fibroblaste).
 - Complexele imune pot fi responsabile de manifestări extraintestinale.

Patologie

- Implică în primul rând mucoasa colonului.
- Afectarea mucoasei este uniformă și continuă, fără zone de mucoasă normală.
- Rectul este implicat în 95% din cazuri (proctită).
- Din rect boala se extinde proximal în colon într-un mod continuu.
- Ileita de spălare este implicarea a cativa centimetri de ileon, când este implicat întregul colon.
- Macroscopic, mucoasa apare hiperemică, hemoragică sau ulcerată. Ulcerele nu se extind de obicei mai adânc dincolo de submucoasă.
- „Pseudopolipii” sunt insule de regenerare ale mucoasei înconjurate de zone de ulcerare și mucoasă denudată. Ele pătrund în lumenul colonului ca polipi.
- Microscopic, lamina propria este infiltrată cu limfocite și plasmocite. Există și pierderea celulelor caliciforme.
- Abcesele criptelor sunt caracteristice cu infiltrarea criptelor cu neutrofile.
- În megacolonul toxic, colonul transvers este dilatat, pereții sunt subțiri, mucoasa dezfundată și inflamația se extinde până la seroasă. Se poate rupe mai târziu.
- În stadiul cronic, există fibroză și scurtarea colonului cu pierderea modelului haustral normal. Epiteliul de suprafață poate prezenta caracteristici de displazie.
- Stricțiunile, fisurile anale și abcesele anale sunt mai puțin frecvente.

Caracteristici clinice

- General
 - Severitatea simptomelor reflectă amploarea implicării colonului și intensitatea inflamației
 - Exacerbările și remisiunile sunt caracteristice
 - Diaree sângeroasă cu mucus și puroi
 - Dureri abdominale, în special abdomenul inferior
 - Febră, scădere în greutate și pierderea poftei de mâncare
 - Simptome și semne de deshidratare și anemie

- Manifestările extraintestinale apar la o treime dintre pacienți care pot fi prezente chiar și atunci când boala este inactivă (consultați mai târziu)
- Sensibilitate la palpare peste colon, în special în fosa iliacă stângă. Recidivele sunt asociate cu stresul emoțional, infecțiile intercurrente și utilizarea antibioticelor.
- Incidența carcinomului de colon este mare, mai ales în cazurile de colită totală, cu durată mai mare de 10 ani și cu vârsta timpurie de debut.
- Varietate acută
 - Boala implică întregul colon
 - Simptome sistemice severe cum ar fi febră, pierderea în greutate și pierderea poftei de mâncare
 - Diaree epuizantă și deshidratare
 - Tahicardie și hipotensiune posturală
 - Tenesmus, dureri abdominale inferioare și sensibilitate în fosa iliacă stângă din cauza afectării seroasei
 - Pot apărea megacolon toxic și ruptură (consultați mai târziu)
- Varietate cronică
 - Intestinul este deteriorat permanent de fibroza. Colonul se comportă ca un tub rigid incapabil să absoarbă fluide, acționând ca un rezervor de fecale
 - Fără manifestări sistemice sau toxemie
 - Pacientul trăiește într-o stare de sănătate cronică cu diaree cronică
- Boală limitată la rect (proctită)
 - Simptomele sistemice sunt banale sau absente
 - Mișcări libere și dăre de sânge ale scaunelor
 - Tenesmus sever și scaune mici moale frecvente
 - Sângerări și mucus pe rect
- Colita distală
 - Constipație mai degrabă decât diaree
 - Reținerea fecalelor în colonul proximal și a scaunelor mici și dure

Investigatii

- Anemie, VSH crescut și leucocitoză
- Anomalii electrolitice
- Hipoproteinemie
- Teste anormale ale funcției hepatice
- Hemocultura în septicemie
- Examinarea scaunului și cultura pentru a exclude patologia infecțioasă
- Scaun pentru toxina *Clostridium difficile*
- Niveluri crescute de calprotectină și lactoferină fecale
- Radiografie simplă a abdomenului
 - Pentru a exclude dilatarea toxică a colonului
 - Poate ajuta la evaluarea extinderii bolii în colita ulceroasă
- Clismă cu bariu
 - Primele caracteristici sunt iritabilitatea și umplerea incompletă
 - Ulcerații
 - Pseudopolipi și stricturi
 - Stadiul cronic al bolii se caracterizează prin scurtarea intestinului, deprimarea flexurilor, îngustarea lumenului intestinal și rigiditate. Intestinul are aspect asimetric, ahastral și tubular (tulpina țevii).
- Sigmoidoscopie
 - Implicarea uniformă continuă a mucoasei
 - Pierderea vascularizației mucoasei
 - Hiperemie difuză sau eritem
 - Exudat de mucus, puroi și sânge
 - Friabilitatea mucoasei - frecarea blândă a mucoasei cu un tampon de bumbac arată aspectul unor puncte mici de sângerare difuze
 - Ulcere superficiale, dar mici sau confluențe

- Pseudopolipi
- Colonoscopia
 - Pentru boli ușoare până la moderate, colonoscopia este de preferat în fața sigmoidoscopiei flexibile, deoarece amploarea bolii poate fi evaluată. În boala moderată până la severă, există un risc mai mare de perforare a intestinului, iar sigmoidoscopia flexibilă este mai sigură.

- Biopsia rectală arată mucoasă! inflamație
- Markerii serologici
 - Anticorpul citoplasmatic antineutrofil perinuclear (p-ANCA) este pozitiv la 60-70% dintre pacienții cu colită ulceroasă - (observat doar la 5-10% dintre pacienții cu boala Crohn).
 - *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) în doar 10-15% cazuri (pozitiv în 60-70% cazuri de boala Crohn).
 - Autoanticorpi anti-celule caliciforme în 30--40% din cazurile de colită ulceroasă și boala Crohn.

Tratament

Măsurile generale

- Nutriția parenterală prin linie venoasă centrală la pacienții grav bolnavi
- Dietă bogată în proteine și cu conținut scăzut de reziduuri
- Perfuzii cu sânge și plasmă
- Corectarea deshidratării și a dezechilibrului electrolitic
- Antibiotice parenterale cu spectru larg în septicemie
- Codeină fosfat și loperamidă pentru diaree ușoară (evitate în bolile severe)

Corticosteroizi

- Pentru inducerea remisiunii în cazuri moderate până la severe
- Nici un rol în menținerea remisiilor
- Tratament local
 - Clisme cu hidroclorizol sau prednisolon, supozitoare sau spumă.
 - Alegerea formulării topice este determinată de extinderea proximală a inflamației (supozitoare pentru boala rectosigmoidiană; clisme cu spumă sau lichid pentru boala mai proximală).
 - Durata tratamentului este de 3-6 săptămâni.
 - Proctita este tratată cu supozitoare cu corticosteroizi de două ori pe zi.
 - Colita distală cu simptome ușoare se tratează cu clismă cu corticosteroizi o dată sau de două ori pe zi.
 - Steroizii topici sunt mai puțin eficienți decât acidul 5-aminosalicilic local (5-ASA).
- Tratament sistemic
 - Prednisolon 40-60 mg pe cale orală zilnic timp de 3-6 săptămâni.
 - Hidroclorizol intravenos 100-200 mg 6 ore în cazuri severe.
 - Injecția intramusculară sau subcutanată de corticotrofina cu acțiune prelungită este utilizată în tratamentul recăderilor.
 - Steroizii, odată porniți, se reduc treptat și se retrag.

Aminosalicilați

- Util în controlul exacerbărilor acute, precum și pentru prevenirea recăderilor. Terapia de întreținere poate reduce riscul de cancer colorectal cu până la 75%.
- Disponibil sub formă de tablete orale, plicuri, clisme lichide sau spumă.
- Acționează asupra celulelor epiteliale printr-o varietate de mecanisme pentru a modera eliberarea de mediatori lipidici, citokine și specii reactive de oxigen.
- Includeți acidul 5-aminosalicilic (5-ASA) sau mesalazina în monoterapie, sau combinația de 5-ASA cu un purtător, care eliberează 5-ASA după divizarea de către bacterii în colon (sulfasalazina, olsalazina și balsalazidă).
- Sulfasalazina, cel mai frecvent utilizat agent, este o combinație de:
 - 5-ASA (agent activ)
 - Sulfapiridina (acționând ca „purtător”)
- Compusul este descompus în colon prin acțiunea bacteriană eliberând 5-ASA care acționează local.
- Efectele secundare includ greață, dureri de cap, erupții cutanate, sterilitate la bărbați, anemie hemolitică, sindrom Stevens-Johnson și agranulocitoză. Doza se administrează 2-4 g/zi în atac ușor până la moderat și 0,5 g QID pentru prevenirea recidivelor, ca întreținere.
- Mesalazina folosește 5-ASA cu un strat enteric.
- Azodisalazina unește două molecule de 5-ASA printr-o legătură azoică care este divizată de bacterii din colon. Un exemplu este olsalazina. Un efect secundar unic al olsalazinei este diareea rezultată din producția excesivă de lichid în intestine (diaree secretorie).
- În boala limitată la rectosigmoid, se poate încerca 5-ASA local (sub formă de clisma sau spumă) (1 g pe zi) înainte de a recurge la steroizi topici.

Notă: 5-ASA în formă liberă este absorbit în intestinul subțire și poate produce toxicitate renală.

Agenti imunosupresori

- Azatioprina și 6-mercaptopurina sunt ambele utile în menținerea remisiunii și au proprietăți de economisire a steroizilor. Este necesar un tratament pe termen lung pentru a preveni recidiva.
- Util la pacienții, care necesită două sau mai multe cursuri de corticosteroizi într-un an calendaristic; cei a căror boală recidivează pe măsură ce doza de prednisolon este redusă sub 15 mg sau recidivează în decurs de 6 săptămâni de la oprirea steroidului.
- Metotrexatul este util la pacienții care nu răspund la azatioprină.
- Ciclosporina - un inhibitor al calcineurinei, previne expansiunea clonală a subgrupurilor de celule T. Ciclosporina intravenoasă este eficientă în colita ulcerativă severă refractară la steroizi. După răspuns, este necesară azatioprină sau 6-mercaptopurină pentru a menține remisiunea.
- Micofenolatul de mofetil, care suprimă proliferarea celulelor B și T, este eficient în menținerea remisiunii.
- Tacrolimus a demonstrat eficacitate în bolile refractare sau extinse.
- La pacienții rezistenți la imunosupresoare, infliximab (anticorp anti-TNF- α) s-a dovedit a fi eficient.

Management chirurgical

- Procedura chirurgicală de urgență este colectomia cu ileostomie; rectul și colonul distal fiind îndepărtate într-o etapă ulterioară.
- Procedura chirurgicală electivă este proctocolectomia totală cu ileostomie sau anastomoză ileorectală sau anastomoză ileo-anală.

Indicații de intervenție	Indicații de intervenție chirurgicală electivă
<ul style="list-style-type: none"> • Forme severe ale bolii • Dilatarea toxică a colonului • Perforare • Hemoragie severă 	<ul style="list-style-type: none"> • Boală acută care nu răspunde la tratamentul medical • Recidive frecvente, în ciuda tratamentului adecvat • Boală cronică cu intestin deteriorat permanent; stricturi • Implicarea intestinală totală cu activitate care se întinde pe >10 ani

Diverse

- Colonoscopia cu biopsii multiple este recomandată la fiecare 3 ani la pacienții cu colită extinsă cu o durată mai mare de 10 ani pentru a evalua orice modificări displazice sau maligne. La cei cu boala de peste 20 de ani se recomandă colonoscopie la fiecare 2 ani și după aceea, în fiecare an. Patru biopsii aleatorii la fiecare 10 cm din întregul colon sunt cel mai bine luate cu mostre suplimentare de zone suspecte. Dacă biopsia arată displazie de grad înalt, se poate face colectomie totală.
- Metodele mai noi pentru biopsiile țintite includ cromoendoscopia, imagistica în bandă îngustă sau endomicroscopia confocală.

Î. Discuțați etiologia, patologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul bolii Crohn.**Definiție**

- Boala Crohn se caracterizează prin inflamație neregulată și transmurală, care poate afecta orice parte a tractului gastrointestinal.
- Poate fi definită după localizare (ileal terminal, colon și ileocolic, gastrointestinal superior) sau după modelul bolii (inflamator, fistulant sau stricturing).

Etiologie

- Factori enumerați la „colită ulceroasă”.

Patologie

- Afectează intestinul subțire și gros, dar mai frecvent în intestinul subțire. Poate afecta orice parte a tractului gastrointestinal de la gură la anus.
- Locurile implicate frecvent în ordinea frecvenței sunt:
 - Ileonul terminal și partea dreaptă a colonului
 - Colon singur
 - Ileonul terminal singur
 - Ileon și jejun
- Inflamația se extinde prin toate straturile peretelui intestinal.
- În mod caracteristic, implicarea este discontinuă. Segmentele implicate ale intestinului sunt separate unele de altele prin segmente intermediare ale intestinului normal.
- Peretele intestinal este foarte îngroșat și piele cu lumenul îngustat (stenoză).
- Mucoasa are un aspect pietruit nodular.

- Afectarea mucoasei este caracteristică. Procesul inflamator este întrerupt de insule de mucoasă normală. O leziune mică, separată de o zonă majoră de implicare, este cunoscută sub denumirea de „leziune salt”.
- Fistulele se dezvoltă între ansele adiacente ale intestinului sau între segmentele afectate ale intestinului și vezica urinară, uter, vagin sau perineu.
- Ulcerele intestinale pot pătrunde pentru a forma abcese intraabdominale.
- Sunt implicați mezenterul și ganglionii limfatici regionali.
- Din punct de vedere microscopic, trăsătura caracteristică este formarea de granulom non-caseating.

Caracteristicile clinice ale bolii Crohn a intestinului subțire sau ileonului și colonului drept (ileocolită)

- Boală cronică cu exacerbări și remisiuni
- Adulți tineri cu istorie de oboseală, scădere în greutate, diaree, febră și paloare
- Durerile abdominale apar din cauza afectării peritoneale sau a obstrucției intestinale
- Durere în cadranul inferior drept, sensibilitate, pază și masă
- Masa palpabilă pe abdomen și rectal reflectă ansele aderente ale intestinului și abcesului
- Episoade recurente de durere abdominală colică cu greață, vărsături și borborigme excesive sugerează obstrucție intestinală subacută
- Scaunul nu conține de obicei sânge, mucus sau puroi, cu excepția cazului în care colonul este implicat
- *anale*, cum ar fi etichetele cutanate edematoase, fistulele, fisurile, abcesele perianale și perirectale sunt caracteristice bolii.
- Caracteristici ale malabsorbției cum ar fi pierderea în greutate și anemia (fier, acid folic și malabsorbție de B₁₂)
- Deficiență de sodiu, potasiu, apă, magneziu și zinc din cauza diareei cronice

Complicații intra-abdominale

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Obstrucție intestinală • Formarea fistulelor <ul style="list-style-type: none"> • Ileovesical fistula leads to recurrent urinary infection, cystitis and pneumaturia • Fistulae between contiguous segments of intestines | <ul style="list-style-type: none"> • Free perforation • High incidence of carcinoma of intestine • Gastric outlet obstruction or duodenal obstruction • Gallstones and urinary oxalate stones |
|---|---|

Investigații

- Anemia normocromă normocitară sau macrocitară sau hipocromă
- VSH crescut și leucocitoză
- Teste anormale ale funcției hepatice
- Hipoproteinemie
- Cultura scaunului și examinarea de rutină pentru a exclude cauzele infecțioase ale diareei
- Testul Schilling pentru malabsorbția vitaminei B₁₂
- Sigmoidoscopie și colonoscopie
 - Implicarea segmentară cu intervenția zonei normale
 - Ulcerații și fisuri longitudinale profunde. Aspect pietruit al mucoasei
 - Crutare rectală
- Biopsia mucoasei colonului, mucoasei ileale, etichetelor cutanate anale și leziunilor inflamatorii perianale va evidenția - inflamația tipică a granulomului. Tuberculoza trebuie exclusă prin țesuturi histologice adecvate
- Urmează masa cu bariu și clisma cu bariu
 - Crutare rectală
 - Sari peste leziuni
 - Implicarea ileonului terminal
 - Pierderea detaliilor mucoasei și rigiditatea segmentelor implicate
 - Aspectul radiologic de pietruire a mucoasei
 - Tracturi fistuloase, în special în zona ileocecală
 - Stricturi multiple
 - „Semnul șirului” din cauza îngustării marcate a unui segment de intestin afectat
- Ecografia de înaltă rezoluție și scanarea CT spiralată ajută la definirea grosimii peretelui intestinal și a abceselor intra-

abdominale.

- Scanarea cu radionuclizi folosind polimorfe marcate cu galiu sau leucocite marcate cu indiu pentru a identifica bolile intestinale și colonice și pentru a localiza abcesele extraintestinale.

- Markeri serologici
 - Anticorpus citoplasmatic antineutrofil perinuclear (p-ANCA) este observat la doar 5-10% dintre pacienții cu boală Crohn (pozitiv la 60-70% dintre pacienții cu colită ulceroasă).
 - *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) pozitivi în 60-70% cazuri de boala Crohn (pozitivi în doar 10-15% cazuri de colita ulcerativă).
 - Autoanticorpi cu celule antiglobet în 30-40% cazuri de boala Crohn.
 - Anticorpi antiglicani în aproximativ 40-50% cazuri (de exemplu, anticorpi antilaminaribiozide și antimanobiozide)

Tratament

- Dieta și alimentația
 - Dietă bogată în proteine și energizant
 - Hrănire enterală prin sondă nazogastrică. Nutriția parenterală totală la pacienții foarte bolnavi
 - Transfuzie de plasmă sau sânge
 - Dieta cu reziduuri reduse în colici și obstrucție subacută
 - Dietă cu conținut scăzut de grăsimi și acid linoleic scăzut în dietă
 - Dieta fără lapte în intoleranță la lactoză
 - Antibiotice pentru colonizarea bacteriană a intestinului
 - Suplimente de fier, acid folic, calciu, zinc, vitamine D, B₁₂ și electroliți
- Tratamentul medicamentos
 - Loperamidă sau codeină pentru diaree.
 - În cazurile de lungă durată, diareea se poate datora malabsorbției sărurilor biliare. În astfel de cazuri, ar trebui încercată colestiramina.
 - 5-ASA (de exemplu mesalazină 4 g/zi sau sulfasalazină 2 g de două ori pe zi) ca întreținere în boala ileocolonică ușoară până la moderată. Cu toate acestea, beneficiile sale în menținerea remisiunii nu sunt clare.
 - Prednisolon 40-60 mg zilnic inițial, care este treptat redus și retras.
 - Utilizarea agenților imunosupresori (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat și ciclosporină) și a agenților mai noi (micofenolat mofetil, tacrolimus și infliximab) a fost discutată la „colita ulceroasă”. Un alt blocant al TNF-a este adalimumab.
 - Natalizumab, un anticorp monoclonal îndreptat împotriva integrinelor α4, este eficient pentru inducerea și menținerea remisiunii la pacienții cu boală Crohn moderată până la severă, când terapia cu blocant TNF-a a eșuat. Poate produce leucoencefalopatie multifocală progresivă.
 - Un alt agent este budesonida orală, un corticosteroid cu absorbție minimă și, prin urmare, expunere sistemică minimă.
 - Metronidazolul este administrat 400 mg BD în boala Crohn perineală.
- Tratament chirurgical
 - Indicat în episoade repetate de obstrucție subacută, abces, perforație, afectare extinsă și severă a colonului.
 - Rezecții minime pentru stricturi și fistule.

Î. Oferiți o scurtă descriere a dilatației toxice a colonului (megacolon toxic).

- Dilatarea toxică a colonului apare cel mai frecvent în colita ulceroasă. De fapt, este o formă severă de colită ulcerativă cu o caracteristică suplimentară de dilatare a colonului. Se crede că tonusul neuromuscular al intestinului este afectat, ducând la dilatare. Medicamente precum codeina, difenoxilatul, loperamida și anticolinergicele utilizate în tratamentul diareei pot precipita această complicație. Clisma cu bariu este un alt factor precipitant.

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice ale colitei severe.
- Febră mare, tahicardie, deshidratare, dezechilibru electrolitic și dureri abdominale.
- Pacientul este toxic și bolnav.
- Examenul relevă dilatarea colonului și sensibilitatea abdominală severă.
- Peretele colonului este subțire și se poate rupe.
- Colonul transvers este cel mai frecvent implicat.
- Radiografia simplă a abdomenului poate arăta dilatarea colonului cu diametrul transvers al colonului mai mare de 5,5 cm. Aerul poate fi văzut în peretele colonului.

Î. Care sunt complicațiile bolii inflamatorii intestinale?

Complicațiile bolii inflamatorii intestinale sunt clasificate ca locale și sistemice (extraintestinale).

Complicații locale

- Fistule, abcese și stricturi
- Perforare
- Dilatație toxică (megacolon toxic)
- Carcinom (riscul cumulat este de 5% după 20 de ani și de 12% după 25 de ani în colita ulceroasă)

Complicații sistemice (extraintestinale).

- Nutrițional și metabolic
 - Pierdere în greutate și anemie
 - Dezechilibru electrolitic
 - Hipoalbuminemie
- Ochi
 - Irita și uveita
 - Episclerita și conjunctivita
- hepatobiliare
 - Fatty liver
 - Litiază biliară
 - Pericolangita
 - Colangită sclerozantă
 - Carcinom al căilor biliare
 - Hepatită cronică
 - Ciroza
 - Amiloidoza
- Musculo-scheletice
 - Spondilita anchilozantă
 - Artrita seronegativă
 - Sacroiliita
- Piele și mucoase
 - Eritem nodos
 - Pioderma gangrenoasă
 - Stomatită aftoasă
 - Bâte cu degetele
- Hematologice
 - Tromboză venoasă; tromboembolism
 - Anemia hemolitică autoimună
- Renale
 - Boală de calcul
 - Amiloidoza
 - Pielonefrită

Q. Diferențierea colitei ulcerative de boala Crohn a colonului?**Caracteristici patologice**

ulcerativa	boala Crohn
<ul style="list-style-type: none"> • Implicare continuă • Inflamația este mucoasă și submucoasă • Granuloamele sunt absente • Abcesele criptelor sunt frecvente • Pierderea celulelor caliciforme • Stricturi, fisuri și fistule mai puțin frecvente • Fara implicare mezenterica si ganglionilor limfatici 	<ul style="list-style-type: none"> • Implicarea segmentară • Inflamația este transmucoasă • Granuloamele sunt frecvente • Abcesele de criptă sunt mai puțin frecvente • Fără pierderi de celule caliciforme • Stricțiunile, fisurile și fistulele sunt frecvente • Afectarea mezenterice și a ganglionilor limfatici sunt

Caracteristici clinice

Colita ulcerativă	boala Crohn
<ul style="list-style-type: none"> • Sângerare rectală frecventă • Durerea abdominală este mai puțin frecventă • Fără mase abdominale palpabile • Fistulele, fisurile și etichetele pielii perianale sunt neobișnuit • Implicarea intestinului subțire este mai puțin • Afectarea rectală și colonică este frecventă • Dilatația toxică este relativ frecventă 	<ul style="list-style-type: none"> • Sângerarea rectală este mai puțin frecventă • Durerea abdominală este mai frecventă • Mase abdominale palpabile • Fistulele, fisurile și etichetele cutanate perianale sunt caracteristică • Afectarea intestinului subțire este frecventă • Afectarea rectală și colonică este rară • Dilatația toxică este mai puțin frecventă

Q. Discutați pe scurt despre probiotice și prebiotice.**Probioticele**

- Definiți ca microbi vii sau componente ale microbilor, dacă sunt administrați în cantități adecvate, conferă un efect fiziologic benefic gazdei.
- Probioticele sunt de obicei componente bacteriene ale florei intestinale umane normale, de exemplu, bacteriile lactobacili și bifido, care produc lactat și acizi grași cu lanț scurt, cum ar fi acetatul și butiratul, ca produse finale ale metabolismului. *Saccharomyces boulardii*, o drojdie este, de asemenea, un probiotic important.
- Un probiotic folosit în mod obișnuit este iaurtul în care laptele este fermentat de bacterii care transformă lactoza în acid lactic.

- Probioticele sunt, de asemenea, disponibile ca bacterii liofilizate sub formă de capsule, tablete sau pulbere. Compoziția lor este variabilă, dar majoritatea conțin *Lactobacillus acidophilus*, adesea cu *Bifidobacterium*.

Prebiotice

- Un ingredient fermentat selectiv care are ca rezultat modificări specifice în compoziția și/sau activitatea microbiotei gastrointestinale, conferind astfel beneficii sănătății gazdei.
- Prebioticele sunt selectate ca fiind nedigerabile de către gazdă și nemetabolizate de flora intestinală non-probiotică, cum ar fi *Bacteroides* spp. și *Escherichia coli*.
- Prebioticele sintetice sunt oligozaharide pe bază de fructoză sau galactoză, cunoscute sub denumirea de FOS (fructoză-oligozaharide) și, respectiv, GOS (galactoză-oligozaharide). Lactuloza este, de asemenea, un prebiotic.
- Poate fi adăugat la alimente sau combinat cu un probiotic pentru a face un simbiotic.

Utilizări potențiale

- Probioticele ajută la normalizarea stării nutriționale a copiilor malnutriți. Utilizarea iaurtului sugerată de Organizația Mondială a Sănătății pentru refacerea nutrițională. Speciile probiotice care prezintă un efect pozitiv includ *L. acidophilus*, organismele din iaurt (*L. delbrueckii* var. *bulgaricus* și *Streptococcus salivarius* var. *thermophilus*), *L. plantarum* și *Bifidobacterium lactis*.
- Intoleranță la lactoză, unde iaurtul este sursa preferată de probiotice.
- Prebioticele precum lactuloza sunt utile în encefalopatia hepatică.
- Rolul investigativ în prevenirea osteoporozei, deoarece prebioticele pot crește absorbția calciului.
- Constipație cronică și sindrom de intestin iritabil.
- Colita ulcerativă.
- Diaree asociată cu antibiotice - probioticele care conțin *Saccharomyces boulardii* (o drojdie) pot fi eficiente într-o oarecare măsură în prevenirea și tratamentul diareei asociate antibioticelor.
- Diaree indusă de rotavirus.
- Posibil rol în îmbunătățirea imunității.
- Enterocolită necrozantă la nou-născuți.
- Reducerea dezvoltării cancerului de colon.

Siguranță

- Dosarul de siguranță al probioticelor este remarcabil. Cu toate acestea, au existat câteva rapoarte de bacterii.

Q. Discutați pancreatita acută.

Etiologie

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ingestia de alcool (acut si cronic) • Calcul biliar • Postoperator (abdominale și non-abdominale) • Post-ERCP* • Traumă la abdomen • Condiții metabolice <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală • Post transplant renal • Hipertrigliceridemie • Hipercalcemie • Grasimi acute lver de sarcina • Ulcer peptic penetrant • Boli ale țesutului conjunctiv <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematos sistemic • Purpura trombotică trombocitopenică • Poliarterita nodoasă | <ul style="list-style-type: none"> • Infecții <ul style="list-style-type: none"> • Hepatită virală • oreion • Viermi rotunzi • Micoplasma • Toxoplasma • Droguri <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamide • Tetraciline • Estrogeni • Tamoxifen • L-asparaginaza • Azatioprina • tiazide • Frusemid • Didanozină • Pentamidină • Acidul valproic • Corticosteroizi • Pancreatită ereditară • Intoxicatia cu organofosfati |
|--|--|

Patologie

- Pancreatită edematoasă (mărirea difuză a pancreasului cu lipsa necrozei parenchimatoase pancreatice sau a necrozei peripancreatice evidentă la imagistică).
- Pancreatită necrozantă (prezența necrozei tisulare, fie a parenchimului pancreatic, fie a țesuturilor peripancreatice; poate fi infectată sau sterilă).
- Pancreatită hemoragică.

Caracteristici clinice*Simptome*

- Simptomul cardinal al pancreatitei acute este durerea.
 - Intensitate ușoară până la severă
 - Plictisitor, plictisitor și constant
 - Durerea bruscă la debut și crește treptat în severitate
 - Localizat de obicei în regiunea epigastrică, deși poate fi perceput mai mult pe partea stângă sau dreaptă, în funcție de porțiunea pancreasului implicată.
 - Radiază direct prin abdomen spre spate
 - Ușurare parțială, dacă pacienții se ridică și se aplecă în față
 - Durează mai mult de 1 zi
- Greață și vărsături
- anorexie

Semne

- Febră (grad scăzut)
- tahicardie
- Tahipnee (secundară inflamației plămânilor, atelectaziei și revărsat pleural)
- Hipotensiune arterială (secundară exsudației plasmatice în cavitatea peritoneală, vasodilatației induse de kinină, efectelor sistemice ale enzimelor proteolitice și lipolitice eliberate în circulație)
- Icter
- Sensibilitate abdominală, protecție musculară și distensie
- Sunete intestinale adesea hipoactive
- Plămânii
 - Cianoză
 - Crepitații bazale
 - Revărsat pleural
- Piele
 - Noduli cutanati eritematoși datorati necrozei grase subcutanate focale.
 - Decolorare albăstruie în jurul ombilicului (semnul Cullen). De asemenea, observate cu ruptura de sarcina extrauterina, ruptura de anevrism de aorta, ruptura de splina si carcinom hepatocelular.
 - Decolorare albăstruie sau verde-maronie în flancuri (semnul Turner) din cauza hemoperitoneului. Alte cauze includ traumatisme abdominale contondente, anevrism aortic abdominal rupt, sarcina ectopică ruptă și sângerare spontană secundară coagulopatiei.
 - Semnul Cullen și semnul Turner indică pancreatită necrozantă severă.
- Alții
 - Hematemeza sau melaena.
 - Leziunea ischemică a retinei este observată la examinarea fundului de ochi (retinopatie Purtscher).

Investigații

- Amilaza serică
 - Nivelurile cresc în primele 24 de ore și apoi scad la normal în 3-5 zile.
 - Rămâne crescută în abcesul pancreatic sau în formarea pseudotumorilor.
 - Hipertrigliceridemia apare la 15-20% dintre pacienții cu pancreatită acută, iar nivelurile serice ale amilazei sunt adesea fals normal în astfel de cazuri.

Cauzele creșterii amilazei serice

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatită acută • Obstrucție intestinală subțire • Perforarea ulcerului peptic • Ischemie mezenterică • Boala tubo-ovariană • Insuficiență renală | <ul style="list-style-type: none"> • oreion • Cetoacidoză diabetică • Arsuri • Sarcina extrauterină • Carcinom pancreatic • Macroamilazemie |
|--|---|

- Lipaza serică
 - Preferabil pentru diagnostic deoarece creșterea sa este mai specifică decât cea a amilazelor.
 - Lipaza durează mai mult timp pentru a se elimina din sânge, deci este un indicator mai util al pancreatitei decât amilaza.
 - Creșterea marcată a lichidului pleural sau peritoneal (>5000 IU/dL) sugerează pancreatită.
- Alte investigații de sânge
 - Glicemia, numărul total de leucocite, numărul de trombocite, ureea din sânge, calciul seric și alți electroliți, trigliceridele.
 - Gaze din sânge.
- Radiografia simplă a abdomenului și toracelui
 - Pentru a exclude alte cauze de durere abdominală acută (de exemplu, perforație).
 - Se poate observa un duoden umplut cu gaz (ansa santinelă) secundar ileusului localizat.
 - Absența gazelor în colonul transvers (semn de întrerupere a colonului).
 - Dacă se formează abces în pancreasul necrotic, radiografia poate arăta mai multe umbre gazoase extraluminale în zona pancreatică.
 - Calcificarea pancreasului în pancreatita cronică.
- Ecografia abdomenului
 - Pentru a evalua vezica biliară și arborele biliar.
 - Poate detecta pancreatita acută în mai mult de 60% din cazuri. Cu toate acestea, evaluarea pancreatică poate fi ascunsă de gazele intestinale.
- Scanarea CT a abdomenului
 - Poate prezenta o masă solidă de pancreas umflat (flegmon), pseudochist sau abces pancreatic.
- RMN abdomen
 - Sensibilitate mai mare pentru detectarea pancreatitei acute ușoare în comparație cu scanarea CT.
 - Foarte eficient în identificarea colecțiilor de lichide și a necrozei pancreatice.
 - Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) poate fi efectuată în același timp, iar pietrele din canalul biliar pot fi identificate cu ușurință, dacă se suspectează pancreatita biliară.
- Ecografia endoscopică (EUS)
 - Poate fi folosit pentru a evalua căile biliare comune pentru prezența pietrelor.
 - Dacă se văd pietre, ERCP poate fi efectuată în același timp pentru a le îndepărta.

Diagnostic

- Prezența a cel puțin 2 dintre următoarele criterii:
 - Dureri abdominale caracteristice pancreatitei acute
 - Amilaza și/sau lipaza serică de 2:3 ori limita superioară a normalului
 - Constatări caracteristice ale pancreatitei acute la tomografie computerizată

Caracteristici de prognostic

Criteriile Ranson

La admitere	În primele 48 de ore
<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta >55 ani • Leucocitoza $>6000/\text{cmm}$ • Glicemia >200 mg/dL • LDH seric >400 UI/L • AST seric >250 UI/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Scăderea hematocritului $> 10\%$ din valoarea inițială • Sechestrarea fluidelor >4000 ml • Hipocalcemie <8 mg/dL • Hipoxemie cu $\text{paO}_2 < 60$ mmHg • Creșterea ureei din sânge > 10 mg/dL după administrarea de lichide

1-2 Criterii - Mortalitate 2%

3-4 criterii - Mortalitate 15%

5-6 criterii - Mortalitate 40% C^Mai mult de 6 criterii - Mortalitate 100%

Diagnostic diferențial

- Perforația intestinală
- Infarct miocardic acut
- Colecistita acută
- Pneumonie
- Apendicita acută
- Ischemie intestinală

Complicații

Sistemic local

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Necroză (sterilă sau infectată) • Pseudochist • Abcesul pancreatic • Ascita pancreatică • Hemoragie intraperitoneală • Icter obstructiv • Obstrucție intestinală • Tromboza venei splenice | <ul style="list-style-type: none"> • Șoc hipovolemic • Sindromul de insuficiență respiratorie acută • Insuficiență de organe multiple • Insuficiență renală • Coagulare intravasculară diseminată • Hemoragie gastrointestinală • Necroza grăsimilor • Hipocalcemie • Revărsat pleural |
|---|---|

Tratament

- Nu există inițial pe cale orală, cu revenirea treptată la aportul oral, pe măsură ce durerile abdominale se retrag și foamea revine. Hrănirea enterală trebuie reluată în 2-3 zile chiar și în cazuri severe.
- Fluide intravenoase pentru menținerea volumului intravascular în primele zile.
- Controlul durerii cu analgezice
- Aspirație nazogastrică dacă durerea continuă, pacientul are vărsături prelungite sau dacă se observă obstrucție pe abdomenul simplu cu raze X
- Monitorizați pulsul, tensiunea arterială, circumferința abdominală, cantitatea de urină, glicemia și calciul și gazele din sânge. Cazurile severe trebuie monitorizate în secțiile de terapie intensivă
- Antibiotice, carbapeneme (irnipenem sau meropenem) sau ceftazidimă, în cazuri severe
- Alte medicamente includ inhibitori ai pompei de protoni, glucagon, octreotidă și aprotinină (inhibitor de protează)
- Chirurgia este indicată pentru:
 - Necroza pancreatică infectată
 - Incertitudinea diagnosticului
 - Complicații.
- CPRE în primele 3-6 ^- 8 ore la pacienții cu pancreatită biliară, care sunt în grupul foarte sever
- Cele mai multe colecții acute de lichid peripancreatic și/sau pseudochisturi nu necesită intervenții decât dacă se infectează sau provoacă compresie extrinsecă semnificativă a altor organe.

Î. Discutați pe scurt despre pancreatita cronică.

- Inflamația cronică a pancreasului care se prezintă ca durere recurentă, deficiență endocrină (diabet zaharat), deficiență exocrină (malabsorbție) sau o combinație a două sau a tuturor celor trei caracteristici.

Etiologie

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ingestia cronică de alcool • colelitiaza • Fumul de țigară • Medicamente: valproat, tiazidă, estrogen, azatioprină • Stenoza sfincterului lui Oddi • Pancreatită autoimună • Asociat cu boli autoimune (sindrom Sjogren, ciroză biliară primară) | <ul style="list-style-type: none"> • Cystic fibrosis • Hypercalcaemia • Hyperlipidaemia • HIV infection • Familial • Idiopathic—tropical or calcific |
|--|--|

Caracteristici clinice

- Durere, acută sau recurentă, continuă sau intermitentă. Poate fi referit la piept sau spate.
- Durerea este adesea crescută de alcool sau de mese grele.
- Caracteristici ale complicațiilor locale (de exemplu pseudochist, obstrucție a organelor adiacente sau tromboză vasculară).
- Caracteristicile malabsorbției — diaree, steatoree, scădere în greutate, caracteristici ale deficienței de vitamine liposolubile și deficienței de vitamina B₁₂ (insuficiență exocrină).
- Diabet zaharat (insuficiență endocrină).
- În stadiile târzii, poate apărea obstrucția mecanică a căii biliare comune.

Investigatii

- Amilaza și lipaza serice sunt de obicei normale.
- Hiperlipidemie sau hipercalcemie (**dacă** cauza pancreatitei cronice este calciul crescut).
- Radiografia simplă a abdomenului.
 - Calcificare în zona pancreatică (în 30%).
 - Sensibilitatea la calcificarea culegere crește, atunci când sunt luate atât vederi anteroposterioare, cât și oblice.
- Ecografia abdomenului și scanarea CT a abdomenului.
 - Atrofia pancreatică
 - Calcificări
 - Dilatarea căilor biliare
 - Strictura căilor biliare
- ERCP este standardul de aur pentru diagnostic, deoarece demonstrează cel mai precis canalele pancreatice.
- Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) poate înlocui ERCP.
- Ecografia endoscopică pentru evaluarea pancreasului.
- Testele funcției pancreatice.
 - Test de stimulare cu seceretină/colecistochinină (CCK) (reducerea secreției de bicarbonat și enzime).
 - Concentrația de chimotripsină sau elastază în fecale
 - 24 de ore grăsime fecale
 - Test de toleranță orală la glucoză

Tratament

- Abstinente de alcool.
- Dietă bogată în trigliceride cu lanț mediu care nu necesită lipază pentru digestie.
- Enzimele pancreatice, în special lipaza, 20.000-75.000 U trebuie luate înainte de fiecare masă pentru a reduce excreția de grăsime din fecale.
- Inhibitori ai pompei de protoni sau H₂ . blocante pentru a preveni inactivarea enzimelor pancreatice de către acidul gastric.
- Tratamentul durerii cu opioide sau AINS. În durerea intratabilă, blocarea ganglionului celiac poate fi încercată.
- Steroizi în pancreatita autoimună.
- Tratamentul diabetului zaharat.
- Terapia endoscopică în pancreatita cronică dureroasă pentru a permite drenajul ductului pancreatic la pacienții cu canale obstrucționate și tratamentul complicațiilor cum ar fi pseudochisturile și obstrucția căilor biliare cu icter.
- Chirurgie pentru durerea neîncetată; include pancreatectomia și pancreato-jejunostomia.

Q. Descrieți caracteristicile pancreatitei tropicale.

- Este o formă juvenilă de pancreatită cronică calcificată care nu are legătură cu consumul de alcool.
- Văzut aproape exclusiv în țările tropicale.
- În India, este mai frecventă în statele sudice (Kerala și Tamil Nadu).

Etiologie

- Diverse etiologii postulate sunt:
 - Malnutriție
 - Dieta bogată în manioc care conține glicozide cianogenice
 - Stresul oxidant
 - Infecții (Coxsackie și hepatită virală)
 - Familial

Caracteristici clinice

- Afectează tinerii, în general bărbați.
- Urmează un curs relativ accelerat.
- Prezintă dureri abdominale recurente, de obicei în zona epigastrică cu radiații la spate. Durerea este precipitată de mese grele.
- Caracteristicile asociate includ malnutriția, glandele parotide mărite, distensia abdominală și o nuanță cianotică particulară a buzelor.
- Deficiența exocrină pancreatică se prezintă cu steatoree și malabsorbție.
- Diabetul zaharat este frecvent. Chiar și fără insulină cetoza este mai puțin frecventă. Episoadele de hipoglicemie cu insulină sunt frecvente.

Investigatii

- Radiografia simplă și ecografia abdominală arată calculi intraductali multipli și mari.

Tratament

- Ca și în cazul pancreatitei cronice.
- Dozele mari de insulină sunt adesea necesare cu o supraveghere atentă a hipoglicemiei.

Î. Cum veți diferenția pancreatita tropicală de pancreatita alcoolică?

Caracteristici	Pancreatită alcoolică	Pancreatită tropicală
• Vârsta	35-45 de ani	20-40 de ani
• Sexul	Masculii	Masculi > femele
• Diabet	Mai puțin frecvente	Mai frecvente
• Steatoree	Mai frecvente	Mai puțin frecvente
• Calculii intraductali	Mai puțin frecvente	Frecvent
• Malignitate pancreatică	Mai puțin frecvente	Mai frecvente

Q. Discutați diagnosticul diferențial al durerii abdominale superioare bruște la un bărbat de 40 de ani.

- Perforarea ulcerului peptic
- Pancreatită acută
- Ocluzie acută a arterei mezenterice
- Disecția sau ruptura aortei
- Infarct miocardic acut
- Colecistita acută

Perforarea Ulcerului Peptic

- Istoric de durere epigastrică recurentă în raport cu alimentele și periodicitatea.
- Perforația are ca rezultat inițial dureri epigastrice severe, dar în curând devine generalizată.
- Dureri de umăr din cauza iritației diafragmei.
- Examenul abdominal dezvăluie rigiditate asemănătoare unei plăci, absența zgomotelor peristaltice și reducerea sau absența tulburării hepatice.
- Caracteristicile peritonitei generalizate urmează fazei inițiale a iritației peritoneale.
- Radiografia simplă a abdomenului în postură erectă poate evidenția gaze sub diafragmă.

Pancreatită acută

- Istoricul factorilor precipitanți, cum ar fi alcoolul, calculii biliari și calculii pancreatici
- Durere acută severă în epigastriu, de obicei la 12-24 de ore după o masă grea sau alcool
- Durerea poate radia spre spate
- Vărsături severe
- Examenul relevă hipotensiune arterială, tahicardie și sensibilitate epigastrică
- Caracteristicile peritonitei
- Semnul lui Cullen și semnul lui Gray Turner (mai puțin frecvente)

- Activitate ridicată a amilazei serice
- Activitate ridicată a lipazei serice
- Radiografia simplă a abdomenului arată ileus paralytic sau obstrucție
- Radiografia toracică poate arăta revărsat pleural stâng, colaps sau consolidare a plămânului
- Ecografia și tomografia computerizată arată pancreas umflat, edematos, pietre și ascită

Ocluzia arterei mezenterice

- Antecedente de dureri abdominale recurente după alimente (angină postprandială).
- Ocluzia provoacă apariția bruscă a durerii severe în epigastru și regiunea ombilicală.
- Istoricul trecerii scaunelor negre.
- Examenul clinic evidențiază semne de abdomen acut, cum ar fi pază, rigiditate, sensibilitate și ileus paralytic.
- Arteriografia mezenterică confirmă diagnosticul.

Disecția aortică

- Durere lăcrimatoare bruscă care iradiază spre spate.
- Pot fi prezente dovezi ale bolilor asociate.
 - Hipertensiune arterială
 - Diabet zaharat
 - Ateroscleroza
 - Regurgitare aortică
 - sindromul Marfan
- Producția de urină poate fi scăzută, dacă există ocluzie a arterei renale.
- Aortograma confirmă diagnosticul.

Infarctul miocardic acut

- Antecedente de boală cardiacă ischemică (angină), hipertensiune arterială, diabet și alți factori de risc.
- Apariția bruscă a durerii în epigastru, de tip strâns, asociată cu neliniște, paloare și transpirație abundentă.
- Examenul clinic al sistemului cardiovascular este de obicei normal.
- Ocazional, se aude al treilea zgomot al inimii și al patrulea zgomot al inimii.
- La vârf se poate auzi un suflu sistolic.
- ECG arată semne de infarct.
- Enzimele leziunilor cardiace (CK, troponina, AST și LDH) pot fi crescute.

Colecistita acută

- Durere în cadranul superior drept, epigastru, vârful umărului drept sau regiunea interscapulară.
- Neliniște, paloare, transpirație și vărsături.
- Examenul clinic arată febră.
- Sensibilitate în hipocondrul drept și rigiditate, mai rău la inspirație (semnul Murphy).
- Vezica biliară poate fi palpabilă.
- Leucocitoză, icter și creșteri minore ale transaminazelor.
- Radiografia simplă a abdomenului poate evidenția calculi biliari (rar).
- Ecografia detectează pietrele biliare și îngroșarea vezicii biliare.
- Colescintigrafia arată obstrucția canalului cistic.

Boli ale țesuturilor conjunctive și ale articulațiilor

Î. Cum clasificați poliartrita? Care sunt cauzele poliartritei?

Clasificare și cauze

• Inflamator	
• Infecții	Artrita bacteriana acuta, septicemia, artrita gonococica, artrita tuberculoasa, artrita micotica, artrita sifilitica, artrita virală, boala Lyme
• Imunologic	Artrita reumatoidă (AR), febră reumatică, spondiloartrite seronegative, lupus eritematos sistemic (LES), polimiozită, artrită reactivă, sarcoidoză
• Cristal indus	Guta, pseudoguta (boala de depunere de pirofosfat de calciu dihidrat - CPPD), boala de depunere de hidroxiapatita de calciu
• Reactiv	Sindromul Reiter, sindromul Behcet, artrita reactivă dobândită sexual (SARA) Boală degenerativă a articulațiilor — osteoartroză
• Mecanic	
• Metabolic	Hipotiroidism, acromegalie, hiperparatiroidism, boala Cushing, ocrinoză, hemocromatoză, amiloidoză, boala Wilson, hiperlipidemie
• Neoplazice	Artropatii paraneoplazice, artropatie sau neuromiopatie carcinoasă, osteoartropatie hipertrofică (în unele cazuri)
• Indusă de medicamente	Tiazide care cauzează gută, lupus indus de medicamente, corticosteroizi Artrită bypass
• Diverse	intestinală, boala Whipple

Q. Discutați despre manifestările clinice, diagnosticul și managementul poliartritei reumatoide.

- RA este o boală inflamatorie cronică a articulațiilor cu implicare multisistemică.
- Femelele sunt afectate de trei ori mai des decât bărbații (3: 1).
- Debutul are loc de obicei în deceniile a patra și a cincea de viață.
- Factorii care produc RA includ declanșarea infecțioasă, predispoziția genetică și răspunsul autoimun. Rolul influențelor genetice în etiologia RA este marcat de asocierea cu HLA-DR4 la 70% dintre pacienți.

Caracteristici clinice

Debut

- Debut insidios cu oboseală, anorexie, slăbiciune și simptome vagi musculo-scheletice.
- Debut acut cu dezvoltare rapidă a poliartritei însoțite de simptome constituționale, inclusiv febră, adenopatie limfatică și splenomegalie.
- Debut palindromic în cazul în care episoadele acute recurente de durere și rigiditate articulară apar în articulațiile individuale care durează doar câteva ore sau zile.

Manifestări articulare

- Implicarea articulațiilor este de obicei simetrică. Se caracterizează prin durere, umflare, sensibilitate și limitarea dureroasă a mișcărilor. Articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale ale mâinilor, încheieturilor, genunchilor și - articulațiilor metatarsofalangiene și interfalangiene proximale ale picioarelor sunt cele mai frecvente articulații implicate.
- Poate apărea rigiditate generalizată, dar „rigiditatea matinală” care durează mai mult de o oră este o trăsătură caracteristică. Intensitatea și durata rigidității matinale este o măsură a activității bolii. Unii dintre acești pacienți dezvoltă în cele din urmă o boală reumatică bine definită, cea mai frecventă fiind artrita reumatoidă.

Mână și încheietură

- Umflarea articulațiilor interfalangiene proximale, dar nu și distale, are ca rezultat „fișarea” degetelor.
- Hiperextensia articulațiilor interfalangiene proximale cu flexia articulațiilor interfalangiene distale duce la deformarea „gât de lebădă”.
- Flexia articulațiilor interfalangiene proximale și extinderea articulațiilor interfalangiene distale duc la „boutonniere” sau deformarea butonierei.
- Pot apărea hiperextensia primei articulații interfalangiene și flexia primei articulații metacarpofalangiene cu o pierdere consecventă a mobilității degetului mare și strângere.
- Granulomul reumatoid al tendonului extensor și ruptura tendonului duc la „degetul căzut”.
- Deviația radială a încheieturii mâinii cu deviația cubitală a degetelor adesea cu subluxație palmară a falangelor proximale are ca rezultat deformarea „Z”.
- Sinovita încheieturii mâinii cu captarea nervului median poate duce la sindromul de tunel carpian.
- Întreaga mână poate fi umflată în cazuri foarte acute cu pitting (edem peste dors, dând naștere apariției „mănușilor de box”.

Picior și gleznă

- Umflarea articulațiilor metatarsofalangiene are ca rezultat „lărgirea” antepiciorului.
- Deviația laterală și subluxația dorsală a degetelor de la picioare.
- Subluxația plantară a capetelor metatarsiene.
- Eversiune la posterior-picior (articulația subtalar).
- Deformarea halus valgus.

Alte articulații

- Contracturi de flexie ale coatelor, încheieturilor, genunchilor și șoldurilor.
- Afectarea articulației umărului poate apărea sub formă de artrită glenohumerală, ruptură și ruptură a manșetei rotatorilor.
- Implicarea coloanei cervicale poate duce la subluxație atlanto-axială cu cvadripareză spastică progresivă.
- Implicarea articulației cricoaritenoidiene are ca rezultat răgușeală a vocii și stridor.
- Durerea și umflarea în spatele genunchiului pot rezulta din extinderea sinovialului inflamant în spațiul popliteu (chist popliteu sau chist Baker).

Manifestări extra-articulare

Noduli reumatoizi

- Acestea se dezvoltă la 25% dintre persoanele cu RA. Sunt mase ferme, rotunde, resimțite în țesuturile subcutanate - de exemplu bursa olecranului, ulna proximală, tendonul lui Ahile și occiputul. Structurile viscerele precum inima, plămânii și pleura pot fi, de asemenea, implicate.
- Nodulii reumatoizi sunt predictorii clinici ai artritei mai severe, seropozitivității, eroziunilor articulare și vasculitei reumatoide.

Vasculita reumatoidă

- Aceste manifestări sunt observate la pacienții cu un titru ridicat de factor reumatoid circulant. Vasculita are următoarele manifestări:
 - Polineuropatia și mononevrita multiplex.
 - Ulcerații cutanate, purpure palpabile și gangrenă distală.
 - Infarct visceral care duce la accident vascular cerebral, infarct miocardic acut și arterită mezenterică.

Manifestări pleuropulmonare

- Afectarea pleurală are ca rezultat revărsat cu niveluri scăzute de glucoză în lichidul pleural (mai puțin de 10 mg/dL).
- Afectarea pulmonară rezultând fibroză interstițială.
- Sindromul Caplan - noduli multipli și boală pulmonară interstițială datorată pneumoconiozei.

Manifestări cardiovasculare

- Pericardita și pericardita cronică constrictivă.
- Ateroscleroza prematură (o cauză importantă a creșterii morbidității și mortalității).

- Afectarea valvulară.
- Defecte de conducere.

Manifestări neurologice

- Sindroame de captare a nervilor - de exemplu sindroame de tunel carpian și tarsal.

- Compresie spinală datorată subluxației atlanto-axiale.
- Neuropatii periferice.

Manifestări oftalmologice

- Sclerita, episclerita și scleromalacia perforante.
- Complexul Sicca, cuprinzând keratoconjunctivită sicca, xerostomie și mărirea glandelor salivare.
- Glaucom.

Sindromul Felty

- Aceasta este asocierea splenomegaliei și neutropeniei cu RA.

Osteoporoza

- Osteoporoza secundară afectării reumatoide este foarte frecventă. Poate fi agravată de terapia cu corticosteroizi și imobilizare.

Manifestări hematologice

- Anemia normocitară normocromă.
- Trombocitoza.
- Eozinofilie și leucocitoză ușoară.

Diagnostic

- Diagnosticul de PR trebuie luat în considerare la pacienții cu poliartrită inflamatorie bilaterală, simetrică, care implică articulațiile mici și mari, cu conservarea scheletului axial, cu excepția coloanei cervicale.
- Criteriile de diagnosticare sunt afișate în caseta de informații.

Colegiul American de Reumatologie/Liga Europeană Împotriva Reumatismului Criterii de clasificare pentru artrita reumatoidă (2010)

Scor de caracteristici

A. Implicarea comună*	
0 articulație mare**	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici*** (cu sau fără implicarea articulațiilor mari)	2
4-10 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari)	3
>10 articulații (cel puțin 1 articulație mică)****	5
B. Serologie (este necesar cel puțin un rezultat al testului pentru clasificare) RF negativ și anticorpi negativi anti-proteine citrinate (ACPA)	
RF scăzut pozitiv sau ACPA scăzut pozitiv	0
RF pozitiv ridicat sau ACPA pozitiv	2
RF pozitiv ridicat sau ACPA pozitiv	3
C. Reactanți de fază acută (pentru clasificare este necesar cel puțin un rezultat al testului) CRP normal și ESR normal	
CRP normal sau VSH normal	0
CRP anormală sau VSH anormală	1
D. Durata simptomelor	
<6 săptămâni	0
2-6 săptămâni	1

Adăugați scorul categoriilor AD; este necesar un scor de ≥6/10 pentru clasificarea unui pacient ca având RA definită. Pacienții cu un scor <6/10 nu sunt clasificabili ca având RA, dar starea lor poate fi reevaluată în timp.

*Afectarea articulației orice articulație umflată sau sensibilă la examinare, care poate fi confirmată prin imagistică de sinovită. Articulațiile interfalangiene distale, primele articulații carpometacarpene și primele articulații metatarsofalangiene sunt excluse de la evaluare.

** Articulații mari umeri, coate, șolduri, genunchi și glezne

*** Articulații mici articulații metacarpofalangiene, articulații interfalangiene proximale, articulații metatarsofalangiene a doua până la a cincea, articulații interfalangiene ale degetului mare și încheieturi

****Include alte articulații care nu sunt enumerate în mod specific (de exemplu, temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.)

Investigatii

- Markerii ai inflamației acute — VSH crescut, anemie, trombocitoză, niveluri crescute de proteine de fază acută [de exemplu, proteina C reactivă (CRP)] și creșterea vâscozității plasmatice.
- Factorul reumatoid.
- Anticorpi anti-proteine citrinate (ACPA), de obicei detectați de anticorpi anti-peptide citrinate anticiclice (CCP).
- Radiografiile articulațiilor afectate pot fi utile. Modificările radiologice caracteristice sunt modelul simetric de implicare, osteoporoza juxta-articulară, tumefacția țesuturilor moi, eroziunile osoase și îngustarea spațiului articular.
- Ecografia și RMN au o sensibilitate mai mare decât radiografiile simple pentru detectarea sinovitei țesuturilor moi înainte de afectarea articulației.
- Rareori sunt necesare analiza lichidului sinovial, biopsia sinovială și artroscopia. Lichidul sinovial conține 2000-50.000 de leucocite/ μ L fără cristale sau organism.

management

- Repausul și atelarea articulațiilor ar trebui instituite în stadiul acut al bolii.
- Kinetoterapie activă și pasivă ajută la mobilizarea și prevenirea contracturilor.

Analgezice

- Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt medicamentele de primă linie utilizate în tratamentul RA. Acționează prin suprimarea inflamației. Niciunul dintre AINS nu s-a dovedit a fi mai eficient decât aspirina în tratamentul RA.

Medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD)

- Medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sunt indicate în majoritatea cazurilor. DMARD-urile utilizate în mod tradițional sunt:
 - Hidroxiclorochina.
 - Aur oral (auranofin).
 - Aur parenteral (intramuscular).
 - D-penicilamină.
 - Sulfasalazina.
 - Metotrexat.
 - Leflunomidă.
- Majoritatea pacienților ar trebui să înceapă o combinație de DMARD și analgezice în cursul timpuriu al bolii.
- DMARDs reduc inflamația și previn deteriorarea articulațiilor, oaselor și ligamentelor.
- Acești agenți durează 3-4 luni înainte de efectul lor complet.
- Produsele biologice sunt, de asemenea, DMARD, dar sunt discutate mai jos separat.

Metotrexat

- În prezent, metotrexatul este medicamentul de elecție pentru RA. Poate fi administrat singur sau în combinație cu hidroxiclorochina (hidroxiclorochina singură poate să nu fie eficientă în stoparea progresiei bolii).
- Doza inițială uzuală este de 7,5-10 mg/săptămână pe cale orală. Dacă un răspuns pozitiv nu apare în decurs de 4-8 săptămâni și nu a existat nicio toxicitate, doza trebuie crescută cu 2,5-5 mg/săptămână în fiecare lună la 20-25 mg/săptămână înainte de a considera tratamentul un eșec.
- Pentru a îmbunătăți eficacitatea MTX la doze de 20-25 mg pe săptămână, trebuie luată în considerare o modificare a administrării subcutanate.
- Acidul folic se administrează în doză de 5 mg o dată pe săptămână, în ziua următoare dozei de metotrexat. Reduce unele evenimente adverse (intoleranță gastro-intestinală, stomatită, hepatotoxicitate, hiperhomocisteină și alopecie) asociate cu metotrexat.

Alte DMARD

- Dacă pacientul nu răspunde la metotrexat, opțiunile includ aur sau D-penicilamină, sulfasalazină sau leflunomidă.
- O combinație de metotrexat și leflunomidă poate fi mai eficientă decât oricare dintre medicamentele în monoterapie.
- Leflunomida este un antagonist de pirimidină care blochează enzima dihidroorotat dehidrogenaza, blocând astfel sinteza ADN-ului. Are o eficacitate similară cu cea a metotrexatului. Poate fi utilizat fie singur, fie în combinație cu metotrexat. Doza este de 10-20 mg/zi.

Modificatori ai răspunsului biologic (sau substanțe biologice)

- Modificatorii răspunsului biologic sunt agenții care blochează factorii imuni specifici care conduc la RA.
- Acești agenți includ blocați ai factorului de necroză tumorală-a, antagoniști ai receptorilor de interleukină-1 și agenți anti-CD20 pentru celulele B.
- Inhibitorii anti-TNF-a includ anticorpi monoclonali (infliximab, adalimumab, golimumab și certolizumab) și o proteină de fuziune a receptorului solubilă (etanercept).

- Alte substanțe biologice includ rituximab (anticorp anti-CD20 care blochează CD20 prezent pe celulele B), tocilizumab (un anticorp monoclonal care se leagă de receptorii IL-6), abatacept (receptorul celulelor T CTLA4 care reglează în jos celulele T) și anakinra (blocant al receptorilor IL-1).
- De obicei, se administrează împreună cu metotrexat sau alte DMARD convenționale.
- Infliximab.
 - Un anticorp monoclonal himeric IgG 1 (o himeră a regiunilor constante umane și variabile de șoarece).
 - Se leagă de TNF- α și TNF-13 și lizează celulele producătoare de TNF pentru a neutraliza activitatea acestora.
 - Doza inițială de 3 mg/kg se administrează intravenos timp de 2 ore.
 - Aceeași doză se repetă la 2 și 6 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni.
 - Doza poate fi crescută la 10 mg/kg sau intervalul de perfuzie poate fi scurtat, dacă nu se obține un răspuns adecvat.
 - Pacientul a fost monitorizat pentru orice reacții adverse în timpul și o oră după perfuzie.
 - Efectele secundare includ prurit, simptome asemănătoare gripei, dureri de cap și hipotensiune arterială. Ocazional, boala serului se poate dezvolta la 1-2 săptămâni după perfuzie.
 - Poate apărea reactivarea tuberculozei. Alte efecte secundare importante includ infecții ale țesuturilor moi și ale articulațiilor, infecții fungice și demielinizare.
- Etanercept.
 - O proteină de fuziune dimerică solubilă constând din receptorul p75-TNF uman solubil și porțiunea Fc a IgG1 umană.
 - Acesta blochează receptorul TNF.
 - Doza este de 25 mg subcutanat de două ori pe săptămână.
 - Pot apărea reacții la locul injectării sub formă de roșeață și umflare.
- Adalimumab
 - Un anticorp monoclonal IgG1 umanizat (regiuni constante și variabile complet umane).

Imunosupresoare

- Imunosupresoarele sunt utilizate ca medicamente de linia a treia pentru boala care recidivează sau nu răspunde la agenții de linia a doua. Acestea inhibă sistemul imunitar și au efecte secundare potențial grave. Acestea includ ciclofosfamida și azatioprina. Cu toate acestea, în vasculita acută care provoacă afectare gravă a organelor, ciclofosfamida intravenoasă poate salva viața.

Corticosteroizi

- Terapia cu corticosteroizi este rezervată pentru indicații selectate. Injecțiile intraarticulare cu corticosteroizi sunt utile în stadiul acut. Prednisolonul se administrează pe cale orală. Indicațiile terapiei sistemice cu corticosteroizi sunt:
 - Sinovita activă în multe articulații, în ciuda regimului conservator bun de terapie antireumatică și fizioterapie. În astfel de cazuri, glucocorticoizii în doză mică trebuie luate în considerare în plus față de **DMARD**.
 - Simptome constituționale incapacitante, cum ar fi febră și scădere în greutate, neuropatie și vasculită reumatoidă.

Terapie chirurgicală

- Terapia chirurgicală este utilă în menținerea funcției articulare, precum și în prevenirea și corectarea deformărilor. Diverse modalități includ chirurgia reconstructivă a mâinii, artroplastii, înlocuirea totală a articulațiilor, tenosinovectomia și sinovectomia deschisă sau închisă.

Q. Explicați factorul reumatoid.

- Factorii reumatoizi (RF) sunt autoanticorpi IgM și IgG împotriva porțiunii Fc a IgG. În practica clinică, factorul reumatoid IgM este utilizat pe scară largă.
- RF este prezentă la aproximativ 80% dintre pacienții cu RA. Poate fi prezent și într-o serie de alte condiții.

Condiții asociate cu un factor reumatoid pozitiv

Afecțiuni reumatice (prevalență)	Alte condiții
<ul style="list-style-type: none"> RA (80%) sindromul Sjogren (75-95%) Lupus eritematos sistemic (LES) (15-30%) Scleroza sistemică (20-30%) Crioglobulinemie (40-90%) 	<ul style="list-style-type: none"> Vârsta > 60 de ani Infecții (endocardită, tuberculoză, sifilis, oreion) Boală hepatică cronică Sarcoidoză Boala pulmonară interstițială
<ul style="list-style-type: none"> Boală mixtă a țesutului conjunctiv (CTD) (50-60%) Ciroză biliară primară 	

- Testarea RF este adecvată la pacienții suspecți de RA. Dacă suspiciunea clinică este scăzută, este puțin probabil ca testarea RF să fie de ajutor. RF este, de asemenea, un instrument bun de screening, atunci când se suspectează sindromul Sjogren sau crioglobulinemia.
- La pacienții cu PR, titrurile RF se corelează în general cu manifestările extraarticulare și severitatea bolii. Totuși, titrurile RF nu sunt utile în urmărirea progresiei bolii. Prin urmare, dacă un pacient este RF-pozitiv, nu este nevoie să îl repetați mai târziu.

Î. Ce sunt anticorpii anti-proteine citrinate? Explica.

Î. Scrieți o scurtă notă despre anticorpii peptidici citrinate anticiclice (CCP).

- Autoanticorpi observați la pacienții cu RA.
- Anticorpii anti-proteine citrinate (ACPA) recunosc peptidele/proteinele care conțin citrulină ca entitate antigenică comună.
- Citrulina este un aminoacid non-standard generat de modificarea post-translațională a argininei în timpul unei varietăți de procese biologice, care includ inflamația. Unele dintre proteinele citrinate includ filagrina, fibrina, fibrinogenul, vimentina, colagenii de tipurile I și II și peptidele citrinate ciclice modificate.
- IgG CCP este un tip de ACPA, în care anticorpii sunt direcționați împotriva epitopului antikeratine care conține citrulină.
- Fibrina extracelulară citrinită se găsește în sinoviala pacienților cu RA.
- Foarte specific (97%), dar mai puțin sensibil (50%) pentru diagnosticul RA.
- Este mai probabil să fie prezentă la începutul evoluției bolii și poate fi utilă în confirmarea diagnosticului serologic la pacienții cu factor reumatoid negativ sau echivoc.
- Prezența anticorpului anti-CCP poate fi un marker pentru dezvoltarea unei boli erozive mai severe. Astfel, pacienții anti-CCP pozitivi pot necesita un tratament agresiv.

Q. Discutați enzimele COX și inhibitorii COX-2.

- AINS își exercită efectele antiinflamatorii prin inhibarea sintezei prostaglandinelor din acidul arahidonic prin blocarea enzimei ciclooxigenazei (COX).
- Există două izoforme ale COX: COX-1 și COX-2.
 - Enzima COX-1 este exprimată constitutiv în tractul gastrointestinal, rinichi și trombocite. Este responsabil pentru producerea de tromboxan A_2 și prostaglandine. Sub influența COX-1, prostaglandinele mențin integritatea mucoasei gastrice, mediază funcția trombocitelor și reglează fluxul sanguin renal. Tromboxan A_2 este un vasoconstrictor și un puternic stimulator al agregării plachetare.
 - COX-2 este indusă în principal la locul inflamației, producând prostaglandine care mediază inflamația și durerea. Prostaglandina I_2 un puternic vasodilatator și inhibitor al funcției trombocitelor este reglat predominant de izoforma COX-2.
- AINS convenționale inhibă ambele izoforme ale COX în grade diferite.
- Inhibarea COX-1 este necesară pentru efectele antiinflamatorii și analgezice, dar poate explica efectele adverse asociate cu AINS tradiționale.
- Inhibitorii COX-2 (ciclooxigenazei-2) sunt AINS care joacă un rol major în gestionarea inflamației și durerii cauzate de artrită. Acești agenți inhibă selectiv enzima ciclooxigenaza-2 și au efecte antiplachetare minime deoarece nu afectează tromboxanul A_2 calea.
- În ceea ce privește proprietățile lor analgezice și antiinflamatorii, nu există nicio diferență semnificativă între diferitele AINS și inhibitorii ai COX-2 tradiționali.
- Acești agenți au efecte secundare gastrointestinale relativ mai mici (inclusiv o incidență mai mică a ulcerului peptic) în comparație cu AINS convenționale și neselective.
- Acești agenți nu au un efect semnificativ asupra trombocitelor.
- Inhibitorii selectivi de COX-2 par să aibă un risc redus de a precipita bronhospasm la pacienții cu astm bronșic indus de aspirină.
- La fel ca AINS tradiționale, inhibitorii COX-2 pot produce modificări semnificative ale funcțiilor renale și, prin urmare, ar trebui să fie utilizați cu precauție la pacienții cu diabet zaharat, deshidratare și insuficiență cardiacă congestivă.
- Această clasă de medicamente include celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib și etodolac.
- Din păcate, studiile au indicat un risc mai mare de infarct miocardic, insuficiență cardiacă și accident vascular cerebral (complicații tromboembolice) la pacienții care utilizează inhibitori COX-2, comparativ cu cei care iau alte AINS. Prin urmare, în prezent, doi inhibitori ai COX-2 (rofecoxib și valdecoxib) au fost retrași. Celecoxib, etodolac și etoricoxib sunt disponibile pentru uz clinic.
- O posibilă explicație pentru o stare protrombotică indusă cu acești agenți este că aceștia inhibă efectele vasodilatatoare ale prostaglandinei I_2 endoteliale fără a afecta tromboxanul A_2 (un produs al activității plachetare COX-1) rezultând o stare protrombotică dezechilibrată la pacienții cu risc.

Î. Ce este sindromul Felty? Enumerați manifestările clinice și anomalii de laborator ale sindromului Felty.

- Sindromul Felty se referă la constelația neutropeniei, splenomegaliei și PR. Este considerată o manifestare extraarticulară a PR.
- Este observată la pacienții cu RA de lungă durată, cronică, seropozitivă.
- Are un prognostic prost, cu o mortalitate crescută datorită unei incidențe mai mari a infecțiilor severe.

Caracteristici clinice (Pe lângă caracteristicile RA)

- Cel mai adesea, artrita reumatoidă este prezentă de câțiva ani înainte ca neutropenia și splenomegalia să devină evidente.
- Splenomegalie.
- Limfadenopatie.
- Pigmentarea pielii.
- Pierdere în greutate.
- Keratoconjunctivita sicca.
- Noduli reumatoizi subcutanați.
- Vasculita care are ca rezultat mononevrita multiplex și leziuni cutanate necrozante.
- Infecții recurente și ulcere cronice ale picioarelor.
- Sindromul de tunel carpian.
- Risc mai mare de a dezvolta limfom non-Hodgkin.

Anomalii de laborator

- Neutropenie $<1500/\text{mm}^3$, anemie și trombocitopenie.
- Titruri mari de factor reumatoid.
- Niveluri crescute de complexe imune circulante (CIC).

Tratament

- Tratamentul RA subiacent.
- Agenții imunosupresori în special metotrexatul și azatioprina sunt benefice.
- La pacienții cu infecție bacteriană refractară sau care pune viața în pericol, G-CSF poate fi administrat pentru a inversa rapid neutropenia.
- Splenectomia este indicată în:
 - Infecții recurente sau grave.
 - Ulcere severe.
 - Granulocitopenie severă și persistentă ($<500/\text{mm}^3$), în ciuda terapiei **DMARD** pentru artrita reumatoidă ^.
 - Anemie severă din cauza hipersplenismului.
 - Trombocitopenie hemoragie datorată hipersplenismului.

Î. Ce este boala lui Still?

- Boala Still este cu debut sistemic, RA seronegativă [artrită idiopatică juvenilă (JIA)] care apare la copii.
- În mod caracteristic, boala se prezintă cu febră mare, artralgii și artrită, mialgii și de asemenea hepatosplenomegalie, limfadenopatii, erupții cutanate evanescente, anemie și leucocitoză. Pot apărea pleurezie și pericardită.
- Aproximativ 10% dintre copii dezvoltă trăsături clinice evidente ale sindromului de activare a macrofagelor, o afecțiune care pune viața în pericol, caracterizată prin febră, organomegalie, citopenie, hiperferitinemie, hipertrigliceridemie, emie hipofibrinogenică și coagulopatie. Semnul distinctiv este prezența la examinarea măduvei osoase a numeroase macrofage care sunt bine diferențiate active în macrofagoză. a elementelor hematopoietice.
- Testele pentru factorul reumatoid sunt negative, dar există neutrofilie, trombocitoză și VSH crescut.
- Boala are un prognostic bun și majoritatea pacienților răspund la AINS sau steroizi.

Î. Descrieți boala Still cu debut la adult.

- Este o formă de boală Still care apare la adulți și se caracterizează printr-o triadă de febră intensă, o erupție cutanată evanescentă caracteristică și artrită/artralgii.
- Febra este tranzitorie, durează de obicei sub 4 ore și este cel mai frecvent cotidian sau dublu cotidian.
- Erupția cutanată este maculopapulară, întâlnită predominant pe membrele proximale și pe trunchi.
- Articulațiile afectate cel mai frecvent sunt genunchii, încheieturile și gleznele.
- Alte manifestări includ limfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie, pleurită și pericardită.

- Sindromul de activare a macrofagelor poate apărea la unii pacienți.
- Investigațiile arată anemie, leucocitoză neutrofilă, trombocitoză, VSH crescut și CRP crescute a enzimelor hepatice.
- Niveluri de feritină de obicei mai mari decât cele găsite la pacienții cu alte boli autoimune sau inflamatorii. Un marker mai util este nivelul redus (<20%) al fracției glicozilate a feritinei.
- Curs.
 - Model autolimitat sau monociclic caracterizat prin remisiune în decurs de 1 an de la debut.
 - Erupții recurente sistemice intermitente sau polielice, cu sau fără simptomatologie articulară.
 - Manifestări articulare dominante cu model articular cronic care pot duce la distrugerea articulației.
- Tratamentul este cu AINS și steroizi. Rolul DMARDs (biologic și non-biologic) nu este clar, dar poate fi utilizat în cazuri refractare.

Q. Discutați pe scurt despre artrita idiopatică juvenilă (JIA) sau artrita reumatoidă juvenilă (JRA) sau artrita cronică juvenilă (JCA) și tratamentul acesteia.

- Criteriile de diagnosticare a AJI includ vârsta de debut mai mică de 16 ani, durata bolii mai mare de 6 săptămâni, artrita și excluderea altor forme de artrită juvenilă.
- Termenii artrită reumatoidă juvenilă (JRA) și artrită cronică juvenilă (JCA) nu sunt utilizați în prezent.
- Artrita idiopatică juvenilă este împărțită în următoarele tipuri:
 - Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară afectează mai mult de patru articulații și este mai frecventă la femeile tinere decât la bărbați tineri. Simptomele includ umflarea sau durerea în cinci sau mai multe articulații. Sunt afectate articulațiile mici ale mâinilor, precum și articulațiile care suportă greutatea, cum ar fi genunchii, șoldurile, gleznele, picioarele și gâtul. În plus, copilul poate avea febră scăzută și noduli deasupra proeminenței osoase. Pe baza prezenței sau absenței factorului reumatoid, acesta este denumit AJI poliarticulară, RF + sau AJI poliarticulară, RF-.
 - AJI oligoarticulară sau pauciarticulară afectează mai puțin de cinci articulații. Simptomele includ durere, rigiditate sau umflare a articulațiilor afectate. Articulațiile genunchiului și încheieturii mâinii sunt cele mai frecvent afectate. Poate să apară implicarea ochilor sub formă de iridociclita. Acești pacienți sunt mai des pozitivi la anticorpi antinucleari (ANA) comparativ cu alte categorii.
 - Boala Still sau artrita idiopatică juvenilă sistemică se prezintă cu erupții cutanate și febră în plus față de artrită. Poate implica organe interne (ex. splenomegalie, hepatomegalie, pericardită, revărsat pleural etc.).
 - Artrita idiopatică juvenilă legată de entezită se prezintă cu afectarea articulară asimetrică a membrelor inferioare cu entezită (sensibilitate la inserarea unui tendon, ligament, capsule articulare sau fascie la os). Sacroiliita cu durere este adesea prezentă. Poate apărea implicarea ochilor. HLA-B27 este pozitiv în majoritate. Istoric de spondilită anchilozantă, artrită legată de entezită, sacroiliită cu boală inflamatorie intestinală sau uveită anterioară acută la o rudă de gradul întâi prezentă adesea.
 - Artrita idiopatică juvenilă psoriazică se prezintă cu artrită simetrică sau asimetrică și psoriazis sau artrită împreună cu dactilită, unghii, onicoliza sau psoriazis la o rudă de gradul I.

Tratament

- Pentru JIA oligoarticulară, injecțiile intraarticulare cu steroizi și utilizarea adecvată a AINS reprezintă principalul tratament. Medicamentele antireumatice modificatoare de boală (DMARD) nu sunt, în general, recomandate pentru acest grup, deși ocazional, metotrexatul poate fi dificil de controlat uveita sau atunci când afectarea unei articulații critice amenință funcția de ex. încheietura mâinii și șoldului).
- Pentru JIA poliarticulară tratamentul este similar cu cel pentru PR.
- Pentru JIA sistemică, AINS și corticosteroizi. Metotrexatul nu este foarte eficient. Agenții biologici care inhibă IL-1 (anakinra) sau IL-6 (tocilizumab) sunt recomandați ca terapii care economisesc glucocorticoizii.

Î. Care sunt manifestările pleuropulmonare ale artritei reumatoide?

- Manifestările pleuropulmonare ale poliartritei reumatoide sunt caracteristicile extraarticulare. Acestea includ următoarele entități:
 - Revărsat pleural cu un nivel caracteristic scăzut al glucozei în lichidul pleural (< 10 mg/dL).
 - Boala pulmonară interstițială - alveolită fibrozată.
 - Noduli reumatoizi care se manifestă ca noduli pulmonari solitari.
 - Noduli reumatoizi cavitati.
 - Bronsiolita obliterantă organizatoare de pneumonie.
 - Pneumonită granulomatoasă.

- Arterită pulmonară (vasculită) care duce la infarct.

- Sindromul Caplan este coexistența PR seropozitivă și nodulii pulmonari fibrotici rotunjiți localizați periferic, cu diametrul de 0,5-5 cm, la pacienții cu pneumoconioză a lucrătorului cărbunelui (CWP).

Q. Discutați clasificarea, manifestările clinice, diagnosticul și managementul sindromului Sjogren.

Q. Descrieți cheratoconjunctivita sicca.

- Sindromul Sjogren este o tulburare imunologică caracterizată prin distrugerea progresivă a glandelor exocrine ducând la uscăciunea mucoasei și conjunctivale. Se pune un diagnostic de sindrom Sjogren, atunci când există o triadă de keratoconjunctivită sicca, xerostomie și infiltrarea celulelor mononucleare a glandei salivare.

Classification and types

- | | |
|----------------------------|---|
| • Primary (sicca syndrome) | Boala apare de la sine, în absența oricărei tulburări de țesut conjunctiv. Boala este însoțită de o varietate de tulburări autoimune. Acestea includ RA, LES, scleroza sistemică progresivă, ciroza biliară primară, hepatita cronică activă, miastenia gravis, polimiozita și tiroidita. |
| • Secondary | |
| • Glandular type | Singurele manifestări clinice sunt în cadrul sistemului exocrin. Sunt implicate și alte |
| • Extraglandular type | țesuturi |

Incidență

- Boala apare în deceniile a treia până la a patra și afectează predominant femeile.
- Cele două mecanisme principale de distrugere a țesuturilor în sindromul Sjogren sunt infiltrarea limfocitară și depunerea de complex imun.

Caracteristici clinice

- Xeroftalmia cuprinde mâncărime și slăbiciune și poate fi asociată cu durere, fotosensibilitate, oboseală oculară și acuitate vizuală redusă. Diminuarea secreției lacrimale poate duce la iritații cronice și distrugerea epitelului conjunctival (keratoconjunctivită sicca). Complicațiile includ ulcerarea corneei și infecția pleoapelor.
- Xerostomia este uscăciunea gurii rezultată din lipsa secreției salivare. Acest lucru duce la creșterea locală a infecțiilor bacteriene, fungice și a cariilor dentare.
- Mărirea parotidei sau a altor glande salivare majore apare la 65% dintre pacienții cu sindrom Sjogren primar, dar este mai puțin frecventă în sindromul Sjogren secundar.
- Oboseala este frecventă și observată în 70% din cazuri.
- Afectarea renală sub formă de nefrită interstițială sau glomerulonefrită. Nefrita interstițială poate duce la acidoză tubulară renală (atât de tip I, cât și de tip 2).
- Artralgiile sunt frecvent întâlnite, în timp ce artrita tipică neerozivă ^ este mai puțin frecventă.
- Vasculita cutanată și sistemică.
- Cruste nazale, epistaxis, sinuzită recurentă, tuse uscată și dispnee apar din cauza nasului uscat, a traheei uscate, a obstrucției mici a căilor respiratorii și/sau a bolii pulmonare interstițiale.
- Polineuropatiile sau mononevrita sunt multiple.
- Aproximativ, 10% dintre acești pacienți dezvoltă un proces limfoproliferativ care poate continua să dezvolte un limfom non-Hodgkin. Glandele salivare sunt cel mai frecvent loc de afectare. Mărirea persistentă a glandei parotide, limfadenopatia, limfopenia și crioglobulinemia sunt manifestări care sugerează dezvoltarea limfomului.
- Tiroidita Hashimoto este un acompaniament comun al sindromului Sjogren.

Investigații de laborator

- Anomaliile comune de laborator sunt VSH crescute, leucopenie, trombocitoză, niveluri crescute de CIC și autoanticorpi - [anticorpi la Ro/SSA sau La/SSB, ANA sau RF].
- Testul lui Schirmer este pozitiv. Testul Rose Bengal evaluează epitelul corneei.
- Măsurarea fluxului salivar se face prin sialometrie salivară. Afectarea glandelor salivare poate fi testată prin scintigrafie salivară.
- Histopatologia glandelor salivare minore.

Tratament

- Lubrifianți pentru ochi și mucoase, cum ar fi lacrimi artificiale, unguente lubrifiante oftalmologice, agenți de lubrifiere pentru uscarea gurii, spray-uri nazale cu soluție salină normală și loțiuni hidratante pentru piele.
- Emulsia de ciclosporină s-a dovedit a fi utilă în uscăciunea oculară.
- Agoniștii muscarinici (pilocarpină și cevimelină) au fost aprobați pentru tratamentul simptomelor sicca. Acești agenți stimulează receptorii M1 și M3 prezenți pe glandele salivare și pe glandele lacrimale ducând la creșterea funcției secretoare.
- Hidroxiclorochina este utilă pentru artralgiile.
- Corticosteroizii sunt utili, în special în tratamentul glomerulonefritei și pneumonitei.
- Terapia imunosupresoare (ciclosporină A, azatioprină, metotrexat și acid micofenolic) este indicată pentru vasculita sistemică.
- Agenții biologici, inclusiv infliximab, interferon-ex și anticorpii anti-CD20 (rituximab) sunt din ce în ce mai utilizați în tratamentul sindromului Sjogren.

Î. Ce sunt spondiloartropatiile?

Î. Ce sunt spondiloartropatiile seronegative (SSA)?

- Cunoscut și sub denumirea de spondiloartrite.
- Grup divers de artrite inflamatorii care au în comun factori predispozanți genetici și caracteristici clinice (dureri de spate inflamatorii cauzate de sacroiliită și spondilită, artrită periferică, entezită - inflamație în locurile în care tendoanele, ligamentele sau capsulele articulare se atașează la os, dactilită și uveită anterioară acută).

Criterii clinice pentru durerile de spate inflamatorii

- Debut înainte de vârsta de 45 de ani
 - Debut insidios
 - Îmbunătățirea cu exerciții fizice
 - Rigiditatea matinală
 - Persistență (minim 3 luni)
-

Notă: Coexistența a patru din cinci criterii permite definirea durerii inflamatorii de spate

- Uneori, afectarea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace poate să nu apară și pacientul prezintă artrită periferică, asimetrică, în general la nivelul membrelor inferioare.
- Asociat cu HLA-B27.
- RF negativ; prin urmare, cunoscut sub numele de „seronegativ”.
- Includeți spondilita anchilozantă, artrita reactivă (inclusiv sindromul Reiter), artrita psoriazică, spondiloartropatia asociată bolii inflamatorii intestinale și spondiloartropatia nediferențiată.
- Fără teste de diagnosticare specifice.
 - VSH crescut, CRP și anemie.
 - Sacroiliita sau spondilita pe radiografii.
 - RMN mai sensibil în diagnosticarea sacroiliitei precece.

Caracteristici

- Dureri inflamatorii ale coloanei vertebrale sau sinovita care implică predominant membrele inferioare într-un mod asimetric, cu una sau mai multe dintre următoarele:
 - Sacroiliita radiografică cu sau fără spondilită însoțitoare
 - Entezită și dactilită
 - Asociere cu boala inflamatorie cronică intestinală
 - Asociere cu psoriazis și alte leziuni mucocutane
 - Uretrita sau cervicita sau diareea acută care apare cu o luna înainte de artrita
 - Tendința la inflamația oculară anterioară
 - Incidenta familială crescută
 - Ocazional aortită și bloc cardiac
 - Fără asociere cu factorul reumatoid
 - Asociere puternică cu HLA-B27

Q. Explicați spondilita anchilozantă, spondilita reumatoidă sau boala Marie-Strumpell.

- Spondilita anchilozantă este o artrită inflamatorie cronică seronegativă care afectează în primul rând scheletul axial cu predilecție pentru coloana lombară și articulațiile sacroiliace.
- 90% dintre persoanele afectate poartă antigenul de histocompatibilitate HLA-B27.
- De asemenea, este asociat cu boala inflamatorie intestinală.
- Boala apare de obicei în a doua și a treia decadă, cu un raport de sex masculin la femeie de 4: 1.

Caracteristici clinice

- Implicarea coloanei lombare are ca rezultat dureri lombare cu exacerbări nocturne. În mod caracteristic, aceasta este asociată cu rigiditatea dimineață a spatelui, care se îmbunătățește odată cu activitatea. Rigiditatea spatelui inferior poate fi precipitată de inactivitate. Semnele fizice timpurii includ eșecul de a anula lordoza lombară în față - flexia și restricția mișcărilor coloanei lombare în toate direcțiile. Limitarea flexiei înainte a coloanei lombare poate fi măsurată prin testul Schober:
 - Marcați punctele pe coloană la 5 cm dedesubt și la 10 cm deasupra spinilor iliaci posterior superioare.
 - Cereți pacientului să se aplece înainte maxim.
 - Distanța dintre cele două semne ar trebui să crească cu 5 cm sau mai mult la persoanele normale. O creștere cu mai puțin de 5 cm sugerează o scădere a gamei de mișcare a coloanei lombare.
- Implicarea articulațiilor sacroiliace provoacă dureri de spate. Durerea în articulațiile sacroiliace poate fi provocată fie prin presiune directă, fie prin manevre care stresează articulația – de exemplu „testul figurii 4” (testul Patrick).
 - Un membru este ghidat în poziția „figura de 4”, cu glezna ipsilaterală sprijinită peste coapsa controlaterală.
 - Genunchiul ipsilateral este apoi apăsător în jos cu o mână, în timp ce se asigură contrapresiune cu cealaltă mână pe coloana iliacă anterosuperioară contralaterală.
 - Aceasta manevra tinde să streseze articulația sacroiliacă de pe partea testată.
- Entezita este frecventă. Inflamația la tendonul lui Ahile și inserțiile calcaneale a fasciei plantare este deosebit de frecventă și se manifestă ca durere de călcâi. Ca și artrita ^, entezita este de obicei agravată de odihnă și îmbunătățită cu activitate. Alte zone de entezită includ aspectele superioare și inferioare ale rotulei, capete metatarsiene și inserții ale ligamentelor spinale pe corpurile vertebrale.
- Implicarea coloanei toracice, a articulațiilor costovertebrale și a articulațiilor costosternale are ca rezultat durere toracică, diminuare a expansiunii toracice (<5 cm) și cifoză toracică.
- Implicarea coloanei cervicale duce la dureri de gât și o înclinare înainte a gâtului.
- Artrita periferică este de obicei tardivă și asimetrică. Implicarea șoldurilor și umerilor are ca rezultat durere și limitarea mișcării. Implicarea șoldului poate duce la contracturi de flexie, compensate de flexia genunchilor.

Manifestări extra-articulare

- | | |
|---|---|
| • Uveita anterioară acută | • Osteoporoza |
| • Irită | • Mielopatie secundară subluxației atlanto-axiale |
| • Insuficiență aortică și insuficiență cardiacă | • si fractura coloanei vertebrale |
| • Defecte de conducere | • Sindromul cauda equina |
| • Fibroza pulmonară apicală și cavitația | • Amiloidoză |

Investigații

- Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este crescută. Testele pentru factorul reumatoid (RF) sunt negative.
- HLA-B27 este prezent în >90% cazuri.
- RMN și scanarea osoasă pot detecta sacroileita precoce.
- Ecografia poate fi utilă în depistarea entezitei.

Manifestări radiologice

- Încețoșarea marginilor articulației sacroiliace urmată de eroziuni și scleroză
- Eroziunea și scleroza la colțurile anterioare ale vertebrelor
- Formare de sindesmofit (osificarea inelului fibros), marginal
- „Pătrarea” vertebrelor lombare (din cauza entezitei care implică coloana vertebrală)
- Coloana vertebrală de bambus (sindesmofite multiple care unesc spațiile intervertebrale)
- Osteoporoza difuză a coloanei vertebrale
- Subluxatii atlanto-axiale si fracturi vertebrale
- Modificări erozive ale simfizei pubisului, tuberozităților ischiatice și articulațiilor periferice

Criterii de diagnostic*Criteriile New York modificate (1984)***Criterii radiologice**

- Sacroiliita, grad :2:1I bilateral
SAU
- Sacroiliita, de la gradele III la IV unilateral

Criterii clinice (două din următoarele trei)

- Dureri de spate și rigiditate de mai mult de 3 luni care se ameliorează cu exercițiul, dar nu se ameliorează prin odihnă
- Limitarea mișcării coloanei lombare atât în planul sagital, cât și în cel frontal
- Limitarea expansiunii toracice în raport cu valorile normale corelate pentru vârstă și sex

Gradul II—scleroză cu unele eroziuni; Gradul III - eroziuni severe, anchiloză parțială. Gradul IV - anchiloză completă.

management

- Exerciții regulate, kinetoterapie activă și pasivă.
- Ameliorarea simptomatică poate fi obținută cu AINS. Indometacina este cel mai eficient medicament. Se poate administra până la o doză zilnică maximă de 100 mg.
- Sulfasalazina și metotrexatul sunt utile pentru a controla simptomele articulațiilor periferice, dar nu și pentru simptomele axiale.
- Pot fi necesare injecții locale cu corticosteroizi și mai rar corticosteroizi sistemici.

Agenți anti-TNF-α

- Infliximab, etanercept, golimumab și adalimumab sunt opțiuni pentru tratamentul pacienților cu spondilită anchilozantă activă care nu au răspuns satisfăcător la AINS. Durata tratamentului este de 2-3 ani. Acești agenți sunt utili pentru afectarea articulației axiale care nu răspund la doze adecvate de AINS administrate timp de 3 luni. De asemenea, util în artrita periferică care nu răspunde la sulfasalazină timp de 4 luni.
 - Infliximab - 5 mg/kg intravenos la fiecare 6-8 săptămâni.
 - Etanercept - 25 mg subcutanat de două ori pe săptămână inițial.
 - Ambii acești agenți sunt, de asemenea, aprobați pentru RA, psoriazis, artrita psoriazică și JIA.
 - În plus, infliximab a fost aprobat și pentru boala Crohn.
 - Contraindicat gravidelor, pacienților cu infecție activă, LES sau scleroză multiplă.
 - Monitorizați pacientul pentru dezvoltarea tuberculozei.

Alții

- Chirurgie reconstructivă.
- Controlul uveitei prin medicamente steroizi locale.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul Reiter.**Î. Discutați caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul artritei reactive.**

- Sindromul Reiter clasic este o triadă de uretrite nespecifice la bărbați sau cervicite la femei, conjunctivită și artrită la 2-4 săptămâni după infecții enterice sau urogenitale.
- Termenul „artrita reactivă” include toate cazurile de spondiloartropatie care au caracteristici clasice ale sindromului Reiter cu sau fără dovezi de infecție anterioare.
- Termenul de sindrom Reiter este limitat la acele cazuri care au caracteristici clasice împreună cu dovezi ale infecției anterioare și face parte din artrita reactivă .
- Boala Poncet este o artrita reactivă la infecția tuberculoasă. Rezolvarea artritei la începerea terapiei antituberculoase adecvate se face mai ales în câteva săptămâni. Artrita cronică nu apare.
- Peste 75% dintre pacienți au antigenul de histocompatibilitate HLA-B27.
- Agenții patogeni enterici comuni care declanșează boala sunt speciile *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* și *Campylobacter* și *Clostridium difficile*.
- Agenții patogeni urogenitali comuni sunt *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* și *Streptococcus pyogenes*.

- Cu toate acestea, un spectru similar de manifestări clinice poate apărea după infectarea cu alte organisme și în alte locuri.
- Pacienții cu caracteristici clinice de artrită reactivă cărora le lipsește atât dovezile unei infecții antecedente, cât și caracteristicile clasice ale sindromului Reiter (uretrită, artrită și conjunctivită) sunt clasificați ca tropatii spondiloare nediferențiate.
- Simptomele clinice ale artritei reactive se dezvoltă de obicei cu o întârziere de 1-3 săptămâni după debutul infecției.
- Debutul artritei este de obicei acut, afectând în special articulațiile membrelor inferioare într-un mod asimetric. Artrita este în general oligoarticulară cu afectare < 5 articulații.
- Entezitele și dactilita (inflamația întregului deget) sunt foarte frecvente.
- Keratoderma blennorrhagica - leziuni hiperkeratotice pe palmele mâinilor sau pe tălpile picioarelor. Văzut în sindromul Reiter.
- Balanita circulară - o leziune eritematoasă nedureroasă a glandului penisului.
- De obicei, un curs autolimitat de 3-12 luni.
- Până la 50% dintre pacienți au crize recurente de artrită și 15-30% dezvoltă artrită cronică sau sacroiliită.

Caracteristici clinice

• Constituțional	Oboseală, stare de rău, febră, scădere în greutate
• Musculo-scheletice	Artrita (care afectează în special articulațiile membrelor inferioare), dactilită sau „deget de cârnați” (umflarea difuză a unui deget), tendinita lui Ahile,
• Urogenital	Uretrita, cistita hemoragica acuta, prostatita, cervicita, salpingita
• Ocular	Conjunctivită, uveită anterioară, irită acută
• Mucocutanat	Keratoderma blennorrhagica, balanită circinată, distrofie unghială, hipercheratoză aglomerată
• Altele	Regurgitare aortică, defecte de conducere, afectare a sistemului nervos central sau periferic , pericardită, pleurezie

Investigații

- Viteza de sedimentare a eritrocitelor crescută (VSH).
- Anemia și leucocitoza polimorfonucleară.
- Constatări caracteristice ale lichidului sinovial (mai mult de 2000 de globule albe/ml cu o predominanță de neutrofile).
- HLA-B27 este pozitiv în mai mult de 75% din cazuri.
- Testele serice pentru factorul reumatoid și anticorpii antinucleari sunt negative.

Caracteristici radiologice

- Osteoporoza juxta-articulară.
- Modificări erozive și reducerea spațiului articular.
- Periostita cu formare reactivă de os nou din cauza entezitei.
- Pintenii la inserția fasciei plantare.
- Sacroiliita (mai puțin frecventă decât spondilita anchilozantă).
- Spondilita discontinue cu sindesmofite nemarginale.

management

- Odihna și AINS.
- Injecții intraarticulare sau locale cu steroizi și rar steroizi sistemici.
- Uretrita nespecifică este tratată cu o cură scurtă de tetraciclină sau ciprofloxacina. La pacienții cu artrită reactivă acută indusă de Chlamydia, trebuie administrat un curs prelungit de antibiotice (de la 4 la 12 săptămâni), fie tetraciclină, fie ciprofloxacina.
- Niciun rol al antibioticelor în spondiloartropatia reactivă secundară infecțiilor enterice.
- Sulfasalazina, azatioprina și metotrexatul pot fi utile la pacienții cu simptome persistente.
- Substanțe biologice precum infliximab, etanercept, adalimumab și talidomidă în cazuri refractare.

Î. Care sunt tipurile de artrită psoriazică? Discutați pe scurt manifestările clinice, diagnosticul și managementul artritei psoriazice.

- Artrita psoriazică este o artrită seronegativă întâlnită la pacienții cu psoriazis, antecedente familiale de psoriazis sau cu modificări caracteristice ale unghiilor.
- Apare la aproximativ 20% dintre pacienții cu psoriazis.

Tipuri

- | | |
|---------------------------------|--|
| • Artrita psoriazică simetrică | • Spondilita psoriazică |
| • Artrita psoriazică asimetrică | • Artrită interfalangiană distală predominantă |
| • Artrita mutilantă | |

Caracteristici clinice

- Cea mai frecventă formă (artrita asimetrică) se caracterizează prin afectarea frecventă a articulațiilor interfalangiene proximale și distale cu degetele caracteristice „în formă de cârnați” (dactilită implicarea inflamatorie a tendoanelor și tecilor tendinoase care duce la umflarea inflamatorie a degetelor de la mâini sau de la picioare afectate). De obicei, sunt implicate mai puțin de patru articulații.
- Artrita simetrică afectează articulațiile de ambele părți simultan și se prezintă ca RA.
- Forma de spondilită se caracterizează prin rigiditatea coloanei inferioare sau a coloanei cervicale. Articulațiile mâinilor și picioarelor pot fi, de asemenea, afectate. Sacroiliita, adesea asimetrică, apare în aproximativ 40%.
- Tipul predominant interfalangian distal de artrită psoriazică se caracterizează prin inflamația și rigiditatea articulațiilor interfalangiene distale ale mâinilor și picioarelor. Modificările unghiilor sunt adesea marcate în acest tip de artrită.
- Artrita mutilantă este o artrită severă, deformatoare și distructivă, care poate progresa în luni sau ani, provocând leziuni severe ale articulațiilor.
- Entezita este frecventă.
- Pot fi prezente leziuni cutanate caracteristice ale psoriazisului. Acestea sunt leziuni argintii cu descumare larg răspândite, observate de obicei pe suprafețele extensoarelor, scalpului, urechilor și perineului. În majoritatea cazurilor, manifestările cutanate preced afectarea articulară, deși invers apare în 15-20% din cazuri.
- Modificările caracteristice ale unghiei ale psoriazisului sunt pitting, onicoliza, hipercheratoza subunguală și creșterea orizontală. Acestea sunt prezente la aproape 80% dintre pacienții cu artrită.
- Uveita, unilaterală sau bilaterală și în general cronică.

Diagnostic

- VSH crescut și teste negative pentru factorul reumatoid și anticorpii antinucleari.
- Constatările radiologice sunt similare cu cele ale PR, dar osteoporoza este relativ mai puțin frecventă. Radiografiile articulațiilor interfalangiene distale pot arăta modificări creion în cupă din cauza resorbției osoase marcate. Alte constatări includ entezită cu reacție periosteală, sacroiliită și spondilită.

Artrita psoriazică versus RA

- Caracteristicile clinice sunt importante pentru a diferenția seronegativ (factor reumatoid negativ), artrita reumatoidă (AR) cu psoriazis coincident de pacienții cu artrită psoriazică periferică. Caracteristicile importante care favorizează diagnosticarea artritei psoriazice includ următoarele:
 - Prezența psoriazisului unghiilor.
 - Absența trăsăturilor caracteristice PR (de exemplu noduli reumatoizi, afectare extraarticulară și titruri mari de factor reumatoid).
 - Articulațiile afectate sunt de obicei mai puțin sensibile și umflate și mai puțin simetrice ca distribuție decât în PR.
 - Dactilita, entezitele și afectarea articulației interfalangiene distale sunt frecvente.

management

- Majoritatea pacienților răspund la AINS.
- Alte modalități de tratament includ terapia cu aur, sulfasalazină, metotrexat, ciclosporină, fotochimioterapia și injecții intraarticulare cu steroizi.
- Agenți anti-TNF-α (infliximab, etanercept și adalimumab) în cazuri severe.

Î. Discutați pe scurt despre spondiloartropatia asociată cu boala inflamatorie intestinală.

- Cunoscută și sub denumirea de spondiloartropatie enteropatică.
- Apare la aproximativ 20% dintre pacienți, care au boală inflamatorie intestinală (IBD).
- Apare mai des la pacienții cu boala Crohn decât la cei cu colită ulcerosă.
- Se poate manifesta înainte de boala intestinală evidentă clinic.

Caracteristici clinice

Artrita periferică

- Tipul 1 implică mai puțin de cinci articulații și se caracterizează clinic prin atacuri acute autolimitate cu o durată mai mică de 10 săptămâni, adesea în paralel cu activitatea inflamatorie intestinală. Mai mult, este puternic asociat cu alte manifestări extraintestinale ale IBD, cum ar fi eritemul nodos.
- Tipul 2 este poliarticular, implicând cinci sau mai multe articulații cu simptome care persistă luni și ani, independent de crizele IBD. Acest tip este asociat cu uveita, dar nu și cu alte manifestări extraintestinale.
- Ambele tipuri sunt de obicei neerozive și nedeformabile, dar pot deveni cronice și erozive la 10% dintre pacienți.
- Nu există o asociere semnificativă între artropatiile periferice și HLA-B27 în IBD.

Dureri de spate inflamatorii

- Insidios la debut, frecvent unilateral și intermitent la debut, mai intens în repaus, asociat cu rigiditate, dar ameliorat de mișcare, exacerbat de tuse sau strănut și însoțit de oboseală.
- Se poate manifesta ca spondilită care nu se poate distinge de spondilita anchilozantă.
- Boala axială (boala spondilită) este în general independentă de activitatea IBD.
- Poate fi asociat cu artrita periferică
- Puternic asociat cu HLA-B27.

Alții

- Entezită.
- Dactilită.
- uveita
- Manifestări extraarticulare ale IBD.

Tratament

- AINS trebuie utilizate cu prudență, deoarece pot exacerba IBD.
- Sulfasalazina eficientă în tratamentul IBD și artritei.
- Azatioprina și metotrexatul pot fi, de asemenea, utile.
- Inhibitori anti-TNF-a benefici în implicarea axială.

Q. Descrieți spondiloartropatia nediferențiată.

- Această entitate indică implicarea coloanei vertebrale și a articulațiilor producând caracteristici tipice ale spondiloartropatiei, dar fără niciun criteriu pentru oricare dintre spondiloartropatiile bine definite (discutate mai sus).
- În timp, o mică parte dintre acești pacienți dezvoltă o spondiloartropatie bine definită.
- Caracteristicile clinice includ dureri de spate inflamatorii, dureri fesiere unilaterale sau alternante, entezite, dactilită și ocazional manifestări extraarticulare.
- În general, prognostic bun cu răspuns bun la AINS.

Î. Cum veți diferenția diferitele spondiloartropatii?

Caracteristică	Artrita reactivă anchilozantă I asociată cu BD spondilită spondiloartropatii	Artrita	psoriazică
• Vârsta de debut 35-45	Adolescenți târzii de ani Orice maturitate maturitate	până la începuturi vârsta Adolescenți târziu	până la începutul
• Bărbat la femeie raport	4:1 5:1	1:1	1:1

Caracteristică	Spondilita anchilozantă	Artrita reactivă	Artrita psoriazică	Spondiloartropatii asociate BD
<ul style="list-style-type: none"> • HI A-B27 pozitiv • Frecvența sacroiliitei 	90% 100%	80% 40-60%	40% 40%	30% 20%
<ul style="list-style-type: none"> • Distribuția sacroiliitei 	Simetric	Asimetric	Asimetric	Simetric
<ul style="list-style-type: none"> • Sindesmofitii • Eritem nodos • Dactilită • Modificări ale pielii 	Marginal Comun Mai puțin frecvente Nici unul	Nemarginal Foarte frecvente Comun Balanita circinată, keratoderma blennorrhagica	Nemarginal Foarte frecvente Comun Leziuni psoriazice	Marginal Ocazional Mai puțin frecvente Eritem nodos, piodermie gangrenă sumă
<ul style="list-style-type: none"> • Modificări ale • Afectarea pulmonară • Implicarea GI 	Nici unul Acut Fibroza lobului superior Nici unul	Onicoliza Acut Nici unul Diaree	Pitting, onicoliza Cronic Nici unul Nici unul	Clubing Cronic Nici unul Caracteristici ale bolii Crohn asociate sau ale colitei ulcerative
<ul style="list-style-type: none"> • Implicarea genito-urinară • Implicarea cardiacă 	Nici unul Insuficiență aortică, defecte de conducere	Uretrita, cervicita Insuficiență aortică, defecte de conducere	Nici unul Insuficiență aortică, defecte de conducere	Nici unul Regurgitare aortică

Î. Discutați pe scurt despre simptomele, diagnosticul și tratamentul bolii Behcet.

- Boala Behcet se caracterizează prin ulcerații bucale și genitale recurente, uveită și artrită.
- Aceasta este o boală autoimună cu autoanticorpi circulanți la membrana mucoasă orală umană și complexe imune observate în 50% din cazuri.

Criterii de diagnostic

În absența altor explicații clinice, pacienții trebuie să aibă:

1. Ulcerație orală recurentă (aftoasă sau herpetiformă) observată de medic sau pacient recurentă de cel puțin trei ori într-o perioadă de 12 luni.

Și două dintre următoarele:

1. Ulcerații genitale recurente.
2. Leziuni oculare: uveită anterioară, uveită posterioară, celule în vitros prin examinare cu lampă cu fantă sau vasculită retiniană observată de un oftalmolog.
3. Leziuni cutanate: eritem nodos, leziuni papulopustuloase (pustuloza Behcet).
4. Pathergy, citit de un medic la 24-48 de ore.

Caracteristici clinice

Leziuni mucocutanate

- Ulcere bucale dureroase pe limbă, faringe, mucoase bucale și labiale. Leziunea tipică este rotundă, cu o margine ascuțită, eritematoasă și ridicată, în cea mai mare parte cu diametrul de 2 până la 30 mm.
- Ulcerele genitale apar în 60-65% din cazuri și sunt dureroase. La bărbați, acestea sunt localizate pe scrot, mai rar pe penis sau în uretră, iar la femei pe vulvă și vagin.
- Ulcerele pot apărea și pe esofag, stomac și intestinul subțire și pot duce la perforație.
- Eritem nodos.
- Pustuloza Behcet este o vasculită caracterizată printr-o pustulă sterilă în formă de cupolă în jurul bazei eritemato-edematoase. Văzut mai ales pe membrele inferioare și zona pubiană.

Implicarea oculară

- Adesea bilateral.
- Uveită anterioară, cataractă, glaucom, uveită posterioară, retinită, ocluzie venoasă sau arterială.

Manifestări vasculare

- Vasculita.
- Tromboflebita venoasă.
- Tromboza arterială.

Manifestări articulare

- Artralgia și/sau artrita nedeformatoare apar în 45% din cazuri.
- Genunchii și gleznele sunt cele mai implicate, deși pot fi afectate și articulațiile mai mici.
- Radiografia este în general normală.

Manifestări neurologice

- Tromboză venoasă cerebrală sau anevrism arterial.
- Meningita sau meningoencefalita, convulsii, hemiplegie și paralizii ale nervilor cranieni.

Diagnostic

- Pe baza caracteristicilor clinice.
- Testul Pathery.
 - Un fenomen de hipersensibilitate a pielii la traumatisme.
 - Antebrațul este intepat cu un ac mic și steril.
 - Apariția unui mic nodul eritematos sau pustulă la locul inserării acului la 1-2 zile după test indică un test pozitiv.
 - Deși un test de patergie pozitiv este util în diagnosticul bolii Behcet, doar aproximativ 50% dintre pacienții lui Behcet demonstrează fenomenul de patergie.

Tratament

- Pentru manifestările mucocutanate se folosesc steroizi locali și colchicină orală. Dacă nu este eficient, se poate încerca levamisol, dapsona sau talidomida.
- Pentru manifestările articulare, AINS sunt suficiente. Dacă nu apare niciun răspuns, se pot administra metotrexat și prednisolon în doză mică.
- Se administrează aspirina pentru tromboflebită.
- Steroizi sistemici împreună cu medicamente citotoxice (metotrexat, azatioprină, clorambucil, ciclosporină A sau ciclofosfamidă) pentru uveită.
- Aceeași combinație pentru afectarea sistemului nervos central, cu excepția faptului că ciclosporina este contraindicată.

Î. Ce este purpura Henoch-Schonlein?**Q. Explicați purpura anafilactoidă.****Caracteristici**

- O vasculită a unui vas mic, observată de obicei la copii.
- Caracteristicile sunt purpura vasculitică, durerile abdominale, hematuria și artrita acută .
 - Leziunile purpurice (purpură vasculitică; purpură nontrombocitopenică; purpură palpabilă) sunt palpabile și se găsesc de obicei peste fese și picioare. Acestea sunt aproape întotdeauna prezente pe maleola laterală.
 - Durerea abdominală colică recurentă este frecventă. În unele cazuri, acest lucru rezultă din invaginație. Aceasta poate fi asociată cu greață, vărsături, diaree și trecerea de sânge și mucus pe rect.
 - Artralgia sau artrita afectează de obicei genunchii și gleznele, dar se rezolvă fără afectarea permanentă a articulațiilor.
 - Glomerulonefrita are ca rezultat hematurie și eritrocite în urină.
- Odată cu vârsta, hipertensiunea arterială, sindromul nefrotic și insuficiența renală se pot dezvolta rar.
- Diagnosticul poate fi confirmat prin imunofluorescența directă a probei de biopsie cutanată, care demonstrează vasculită leucocitoclastică cu imunoglobulină perivasculară A (IgA), C3 și depozite de fibrină.

Criterii de diagnostic

Purpură palpabilă (esențială) în prezența uneia dintre următoarele:

- Dureri abdominale difuze
- Orice biopsie care arată IgA predominantă (piele sau rinichi)
- Artrita acuta/artralgie
- Afectarea renală definită ca proteinurie $> 0,3 \text{ g/24}$ și/sau hematurie cu globule roșii > 5 pe câmp de mare putere sau ≥ 2 pe rijetă sau jet de globule roșii în sedimentul urinar

Tratament

- Majoritatea pacienților răspund la repaus la pat și la AINS.
- Corticosteroizii sunt indicați în bolile sistemice severe.
- Utilizarea corticosteroizilor la prezentarea inițială nu previne dezvoltarea nefritei.

Î. Ce sunt articulațiile lui Clutton?

Q. Descrieți manifestările articulare ale sifilisului.

- Boala articulară poate apărea în sifilisul congenital, secundar și terțiar.
 - La scurt timp după naștere, copilul poate prezenta „pseudoparalizii papagalului”. Aceasta este o limitare dureroasă a articulațiilor rezultată din osteocondrită.
 - La pubertate, de obicei, revărsate bilaterale nedureroase pot apărea în genunchi și coate (articulațiile lui Clutton).
 - Sifilisul secundar poate fi asociat cu o poliartralgie migratoare.
 - Articulațiile Charcot (neuropate) sunt articulații nedureroase, deformate, observate în neurosifilis.

Q. Discutați despre manifestările clinice, diagnosticul și managementul lupusului eritematos sistemic (LES).

Q. Enumerați diferiții autoanticorpi din lupusul eritematos sistemic (LES).

- LES este un CTD multisistem caracterizat prin prezența a numeroși autoanticorpi, complexe imune circulatorii și leziuni tisulare mediate imun pe scară largă.
- Debutul este cel mai frecvent în a doua și a treia decadă, cu un raport femei/bărbați de 9: 1.

Caracteristici clinice

Manifestări clinice frecvente

- | | |
|-------------------|--|
| • Systemic | Oboseală, stare de rău, febră, anorexie, greață, scădere în greutate |
| • Musculoskeletal | Artralгии, mialгии, poliartrită neerozivă, miopatie |
| • Mucocutaneous | Eruptie cutanată malară (erupție „fluture”), erupție discoidă, alte erupții cutanate, fotosensibilitate, ulcere bucale, alopecie |
| • Haematological | Anemie, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie, splenomegalie, limfadenopatie |
| • Neurologic | Sindroame cerebrale organice, psihoze, convulsii, neuropatie periferică |
| • Cardiopulmonary | Pleurezie, pericardită, miocardită, endocardită (Libman-Sacks), revărsări pleurale |
| • Renal | Sindrom nefrotic, insuficiență renală, proteinurie, gipsuri celulare |

Simptome nespecifice, sângerare sau perforație, enzime hepatice anormale

Vasculită retiniană, conjunctivită, episclerită, sindrom sicca

Simptome constituționale

- Acestea includ oboseală, stare de rău, greață, scădere în greutate și febră.

- Deși nu pun viața în pericol, acestea au un impact semnificativ asupra calității vieții.

Boala Renală

- Afectează aproximativ 30% dintre pacienții cu LES.
- Adesea asimptomatic, mai ales inițial; prin urmare, analiza periodică a urinei și monitorizarea tensiunii arteriale sunt cruciale.
- Caracterizat prin proteinurie ($>0,5$ g/24 ore) și/sau ghips de celule roșii.
- Din punct de vedere histologic, nefrita lupică este clasificată astfel:
 - Clasa I - Nefrită lupică mezangială minimă.
 - Clasa II – Nefrita lupică proliferativă mezangială.
 - Clasa a III-a – Nefrita lupică focală.
 - Clasa IV - Nefrită lupică difuză.
 - Clasa V-Nefrita lupică membranoasă.
 - Clasa VI - Nefrită lupică sclerozantă avansată (\wedge 90% glomeruli sclerozați la nivel global fără activitate reziduală).

Caracteristici neuropsihiatrice

- Se vede în aproximativ 20% din cazuri.
- Caracteristicile clinice includ implicarea sistemului nervos central care provoacă dureri de cap și convulsii, caracteristici psihiatrice inclusiv depresie și psihoză și implicarea sistemului nervos periferic care provoacă neuropatie.

Caracteristici musculo-scheletice

- Artralgie și mialgie la majoritatea pacienților.
- „Artropatia lui Jaccoud” clasică poate avea ca rezultat deformare semnificativă și afectare funcțională. Are loc fără eroziune.

Caracteristici mucocutanate

- Eruptie cutanată malară clasică (eritem fix, plat sau înălțat, peste eminentele malare, cu tendința de a economisi pliurile nazolabiale).
- Eruptie cutanată discoidă (pete eritematoase, în relief, cu descuamare cheratotică aderentă și blocaj folicular).
 - În lupusul eritematos discoid apare doar prezența erupțiilor cutanate discoid fără nicio caracteristică sistemică. Eruptia cutanată este în principal pe față, dar poate apărea în orice parte a corpului. La un procent mic de pacienți cu LE discoid și LES se poate dezvolta în cele din urmă.
 - Doar 5% dintre persoanele cu LES au LES, dar, invers, dintre persoanele cu LES, 20% vor avea LES.
- Fotosensibilitate generalizată (erupție cutanată la expunerea la lumina soarelui).
- Alopecie.
 - Cicatrici, atunci când sunt asociate cu leziuni discoide.
 - Difuzată, adesea fluctuantă în funcție de activitatea bolii.
- Culturi recurente de ulcere bucale nedureroase.
- Alte manifestări orale includ uscăciunea ca urmare a sindromului Sjogren secundar.

Caracteristici hematologice

- Anemia normocitară normocromă.
- Anemie hemolitică Coombs pozitivă.
- Trombocitopenie.
- leucopenie.

Caracteristici cardiovasculare

- Miocardită și pericardită.
- Endocardita (endocardita Libman-Sacks).
- Un risc mai mare de boală coronariană în comparație cu populația generală din cauza riscului crescut de ateroscleroză și vasculită.

Caracteristici pulmonare

- Pleurezie.
- Revărsat pleural, exudativ cu C3 scăzut și test ANA pozitiv în lichid. Se poate dezvolta și din cauza emboliei pulmonare.

- Pneumonită (infecția trebuie exclusă înainte de a atribui o leziune pulmonară LES).
- Sindromul pulmonar de dispariție.
- Hemoragie pulmonară.
- Hipertensiunea arterială pulmonară.

Caracteristici gastrointestinale

- Dureri abdominale nespecifice și dispepsie.
- Hepatosplenomegalie.
- Vasculita mezenterica.

Alții

- Un risc crescut de cancer hematologic (în special limfom non-Hodgkin) și posibil cancer pulmonar și hepatobiliar.

Cauzele morții

- Infecțiile și insuficiența renală sunt principalele cauze de deces în prima decadă de boală, în timp ce evenimentele tromboembolice sunt frecvent cauza de deces în deceniile a doua și ulterioare.
- Ateroscleroza apare prematur la pacienții cu LES și este un factor de risc independent pentru cauzele cardiovasculare de deces.

Investigații

Anomalii imunologice

- Anomaliile imunologice găsite în LES sunt enumerate în caseta de informații.

Autoanticorpi la pacienții cu LES

Anticorpi antinucleari (ANA)	• Anti-Ro (SSA)	• Antieritrocite
Anti-ADN (anti-dsDNA și anti-ssDNA)	• Anti-La (SSB)	• Antiplachetare
Anti-Sm (Anti-Smith)	• Antihistone	• Antilimfocite
Anti-RNP	• Anticardiolipină (aCL)	• Antineuronal

- ANA este cel mai bun test de screening. Peste 90% dintre pacienți au un test pozitiv. Un test pozitiv nu este specific pentru LES, deoarece poate apărea într-o varietate de alte situații, cum ar fi la unele persoane normale (în special la vârstnici), alte boli autoimune, infecții virale acute, procese inflamatorii cronice și cu anumite medicamente.
- Anti-ADN-ul dublu catenar (Anti-dsDNA) și anti-Sm sunt relativ specifice pentru LES.
- Nivelurile în creștere de anti-dsDNA și nivelurile scăzute de complement (C3 și C4) reflectă de obicei activitatea bolii.

Alte anomalii

- VSH este crescut la unii pacienți.
- CRP, spre deosebire de ESR, nu crește de obicei odată cu activitatea bolii decât dacă există artrită sau serozită. Infecția trebuie exclusă, dacă la un pacient cu LES este găsită o CRP crescută.
- Pot fi prezente anemie (normocitară normocromă și Coombs pozitivă), leucopenie, limfopenie și trombocitopenie.
- C3 și C4 scăzute.
- Cu nefrita activă, analizele de urină evidențiază proteinurie, hematurie și gipsuri celulare sau granulare. Ureea din sânge și creatinina serică pot fi crescute. Biopsia renală confirmă afectarea renală.
- Timp parțial de tromboplastină prelungit la pacienții cu anticoagulant lupus (LA).
- Alte anomalii nespecifice includ teste fals pozitive pentru sifilis și teste pozitive pentru factorul reumatoid.
- Boala sistemului nervos central necesită de obicei imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a creierului sau măduvei spinării și examinarea lichidului cefalorahidian, acolo unde este cazul.

Criterii de diagnostic*Criteriile Colegiului American de Reumatologie*

Criterii	Descriere
1. Erupție cutanată malară	• Eritem fix, plat sau ridicat, peste eminențele malare cu tendința de a menține pliurile nazolabiale
2. Erupție cutanată discoidă	• Pete eritematoase în relief cu descuamare cheratozică aderentă și obturare foliculară
3. Fotosensibilitate	• Erupție cutanată ca urmare a unei reacții neobișnuite la lumina soarelui
4. Ulcere bucale	• Ulcerație bucală sau nazofaringiană, de obicei nedureroasă, observată de medic
5. Artrita	• Artrită neerozivă care implică două sau mai multe articulații periferice
6. Serozită	• Pleurită sau revărsat pleural SAU • Pericardită sau revărsat pericardic
7. Tulburări renale	• Proteinurie persistentă >0,5 g pe zi sau >3 + dacă nu s-a efectuat cuantificarea SAU • Gipsurile celulare
8. Tulburări neurologice cunoscute)	• Crize convulsive (în absența medicamentelor ofensatoare sau a tulburărilor metabolice cunoscute) SAU • Psihoză (în absența unor droguri ofensatoare sau a tulburărilor metabolice cunoscute)
9. Tulburare hematologică	• Anemia hemolitică SAU • Leucopenie (<4000/mm ³) SAU • Limfopenie (<1500/mm ³) SAU • Trombocitopenie (<1.00.000/mm ³)
10. Tulburare imunologică	• Preparare pozitivă a celulelor LE SAU • Anticorp anti-ADN SAU • Anticorp anti-Sm SAU • Test serologic fals pozitiv pentru sifilis
11. Anticorp antinuclear	• Un titru anormal de anticorp antinuclear

Prezența a patru sau mai multe criterii este diagnosticul de LES.

management

- Pacienții cu caracteristici ușoare (artralgii, artrită, mialgii, febră și serozită ușoară) trebuie tratați cu AINS. Dacă este necesar, se poate adăuga hidroxiclorochina.
- Leziunile cutanate și artrita răspund, de asemenea, la hidroxiclorochină.
- Leziunile cutanate fotosensibile necesită aplicarea de loțiuni de protecție solară.
- Pacienții cu simptome severe sau caracteristici care pun viața în pericol ar trebui să primească corticosteroizi.
- Pacienții bolnavi acut și pacienții cu glomerulonefrită proliferativă pot fi tratați cu „pulsuri” de metilpredniso singur timp de 3 zile (1 g/zi), urmate de steroizi orali.

- Imunosupresoare precum azatioprina, metotrexatul, ciclofosfamida și micofenolatul de mofetil sunt, de asemenea, utile în controlul bolilor severe. Acești agenți sunt deosebit de utili la pacienții cu afectare renală. În acest sens, o combinație de ciclofosamidă intravenoasă și steroizi este cel mai eficient regim. În continuare, ciclofosfamida intravenoasă și micofenolatul de mofetil oral reprezintă o alternativă pentru menținerea remisiunii.
- Belimumab, un anticorp uman monoclonal care inactivează stimulatorul limfocitelor B poate fi utilizat pentru tratamentul pacienților cu boală activă, care sunt refractari la tratamentul standard.

Q. Explicați pe scurt lupusul indus de medicamente.

- Cauzat de mai multe medicamente anti-blocante TNF, clorpromazina, hidralazina, izoniazida, metildopa, minociclina, procainamida și chinidina.
- Simptomele se rezolvă în general după încetarea tratamentului.
- Diferențe semnificative între lupusul indus de medicamente și LES.
 - Bărbații și femelele sunt aproape în egală măsură afectați.
 - Afectarea renală și a SNC este mai puțin frecventă.
 - Anticorpi antinucleari pozitivi; anticorpi antihistone pozitivi; autoanticorpi la ADN absenți.
 - C₃ niveluri normale.

Î. Ce sunt anticorpii antinucleari?

- Anticorpii antinucleari (ANA) sunt anticorpi care se leagă la diverși antigeni nucleari. Acestea sunt în general detectate folosind imunofluorescență indirectă. Majoritatea laboratoarelor folosesc o linie celulară HEP-2 (o linie de celule epiteliale umane).
- Titrurile mai mari de ANA (> 1: 160) sunt mai probabil să fie adevărat pozitive decât titrurile scăzute.
- ANA este pozitivă în mai multe condiții. În LES și lupusul indus de medicamente, sensibilitatea acestuia este mai mare de 95%, în timp ce specificitatea pentru LES este mai mare de 90%.
- Un test ANA negativ nu exclude LES. Rareori, pacienții cu anticorpi anti-Ro (anti-SS-A) au un ANA negativ.
- Titlurile de ANA nu se corelează cu activitatea bolii și nu trebuie utilizate pentru a monitoriza evoluția LES sau a altor boli.

Condiții asociate cu un test ANA pozitiv

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> SLE Lupusul indus de medicamente Scleroza sistemică sindromul Sjogren CTD mixt Polimiozita/dermatomiozita | <ul style="list-style-type: none"> RA Endocardita bacteriană Boală hepatică Boala pulmonară interstițială Afecțiuni maligne Persoane în vârstă |
|---|---|

- Modelul nuclear al unui ANA pozitiv este de asemenea important. Acest model reflectă ținta intranucleară a ANA. Diverse modele sunt:
 - Model omogen – foarte sugestiv pentru LES.
 - Modelul jantei – foarte sugestiv pentru LES. Vezi și cu scleroza sistemică.
 - Modelul cu pete – frecvent cu LES, sindromul Sjogren, polimiozită și CTD mixt.
 - Model nucleolar - comun în scleroza sistemică.

Q. Descrieți anticorpii nucleari extractibili.

- Anticorpii nucleari extractibili sunt direcționați împotriva proteinelor ribonucleare mici (ARN).
- Includeți anti-Sm, 1 ribonucleoproteină bogată în antiuracil (U1RNP), anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-ARNt sintetaze (găsite în polimiozită/dermatomiozită), anticorpi anti-topoizomerază-1 și anticorpi anticentromer.
- Au o specificitate ridicată și trebuie prescris numai la pacienții ANA pozitivi cu caracteristici clinice care sugerează un anumit CTD și la pacienții ANA negativi cu CTD cunoscut sau suspectat.
- Deși sunt folosite pentru confirmarea diagnosticului, ele nu exclud un anumit CTD.
- Nu se corelează cu activitatea bolii și, prin urmare, poate fi găsit la pacienții fără boală activă.

Î. Discutați pe scurt despre diverși anticorpi observați la pacienții cu boli ale țesutului conjunctiv.**Autoanticorpi în diverse boli ale țesutului conjunctiv (CTD)**

Autoanticorpi	Importanță
<ul style="list-style-type: none"> Factorul reumatoid Peptidă citrulinată anticiclică Anticorpi antinucleari 	<ul style="list-style-type: none"> Se discută separat Se discută separat Discutat mai sus
<ul style="list-style-type: none"> ADN anti-dublu catenar (anti-dsDNA) 	<ul style="list-style-type: none"> Foarte specific pentru LES Pozitiv în doar aproximativ 60% din cazurile de LES Titruuri scăzute, de asemenea, observate în sindromul Sjogren, RA Nivelurile se corelează adesea cu activitatea bolii Prezența se corelează cu nefrita lupică De obicei absent în LES indus de medicamente
<ul style="list-style-type: none"> Antihistone 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibil pentru lupusul indus de medicamente, dar nu specific Util la pacienții cu ANA pozitiv și cu antecedente de expunere la medicamente care pot produce lupus
<ul style="list-style-type: none"> Anti-Smith (anti-Sm) 	<ul style="list-style-type: none"> Specific pentru LES dar prezent în doar 20-30% cazuri
<ul style="list-style-type: none"> Ribonucleoproteine anti-U1 (RNP) 	<ul style="list-style-type: none"> Prezent în 20-30% cazuri de LES Titruuri mari în sindroame cu caracteristici de polimiozită, lupus, sclerodermie și CTD mixt În LES anti-ADN negativ, indică risc scăzut de nefrită.
<ul style="list-style-type: none"> Anti-Ro (anti-SS-A) 	<ul style="list-style-type: none"> Frecvent în sindromul Sjogren cu caracteristici extraglandulare Pozitiv în 40% din cazurile de LES și este asociat cu erupții cutanate fotosensibile și boli pulmonare Poate fi pozitiv în lupusul ANA negativ Indică un risc mai mare de nefrită lupică Poate fi pozitiv în lupusul neonatal sau blocul cardiac congenital din cauza anticorpilor materni
<ul style="list-style-type: none"> Anti-La (anti-SS-B) 	<ul style="list-style-type: none"> Prezent în 10-15% cazuri de LES Prezența indică un risc scăzut de nefrită Asociat cu sindromul Sjogren
<ul style="list-style-type: none"> Antifosfolipide 	<ul style="list-style-type: none"> Prezentă în aproape 50% din cazurile de LES Trei tipuri: anticoagulant lupus (LA), anticardiolipină (aCL) și fals pozitiv pentru sifilis LA și IgG aCL asociate cu sindromul APLA
<ul style="list-style-type: none"> Anticentromer 	<ul style="list-style-type: none"> Se găsește în 20-35% din cazurile de scleroză sistemică Asociat cu sindromul CREST (calcinoză, fenomen Raynaud, disfuncție esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie) Prezent și în ciroza biliară primară
<ul style="list-style-type: none"> Anti-topoizomeraza I (anti-scl-70) 	<ul style="list-style-type: none"> Foarte specific pentru scleroza sistemică Se găsește în 20-40% din cazurile de scleroză sistemică Asociat cu afectări difuze cutanate, pulmonare și cardiace

Autoanticorpi	Importanță
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Jo1 • Anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prezent în 30% cazuri cu polimiozită sau dermatomiozită. • Asociat cu fenomenul lui Raynaud • Se discută separat

Q. Descrieți sindromul de anticorpi antifosfolipidici (APLA) și anticorpii antifosfolipidici.

- Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (APLA) sau sindromul antifosfolipidic (APS) se caracterizează prin prezența anticorpilor antifosfolipidici și un sindrom de hipercoagulabilitate.
- Sindromul antifosfolipidic primar apare la pacienții fără dovezi clinice ale unei alte boli autoimune.
- Sindromul antifosfolipidic secundar apare în asociere cu alte boli autoimune precum LES.

Caracteristici clinice

Organ/sistem	Manifestări
<ul style="list-style-type: none"> • Arterial/venos • Cardiacă • Hematologice 	<p>Tromboză în orice arteră sau venă</p> <p>Angină, infarct miocardic, vegetații valvulare</p> <p>Trombocitopenie (în 40-50%) anemie hemolitică, coagulare intravasculară diseminată</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Neurologic • Obstetrical 	<p>Atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral, cefalee, mononevrite</p> <p>multiple Pierdere sarcinii, întârziere a creșterii intrauterine</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Oftalmologic • Renal • Gastrointestinale 	<p>Tromboza arterei/veneii retiniene</p> <p>Tromboză de arteră/venă renală, infarct renal, insuficiență renală acută, hematurie</p> <p>sindrom Budd-Chiari, infarct hepatic, infarct intestinal, infarct splenic, pancreatită</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Cutanat • Pulmonar 	<p>Ulcere și infarcte la nivelul pielii, cangrenă</p> <p>Embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară</p>

Diagnostic

Anticorpi antifosfolipidici

- Acestea sunt un grup eterogen de autoanticorpi direcționați împotriva proteinelor care leagă fosfolipidele.
- Aceștia sunt anticorpi LA, aCL și anticorpi anti-f32 . glicoproteină I.
- anticorpi LA.
 - Identificate prin teste de coagulare în care prelungesc timpii de coagulare.
 - Eșecul timpului de coagulare prelungit de a se corecta după un amestec 1: 1 cu plasmă normală fără trombocite și corectarea timpului de coagulare după adăugarea de fosfolipide în exces confirmă prezența LA.
 - Pentru screening-ul LA, sunt necesare două sau mai multe teste de coagulare dependente de fosfolipide, inclusiv timpul de tromboplastină parțial activat , timpul de venin de viperă Russell diluat și timpul de coagulare a caolinului.
- Anticorpii aCL vizează cardioplipina (o proteină cardiacă bovină) sunt detectați prin teste imunologice.
- Anticorpii anti-f32-glicoproteină I sunt direcționați împotriva f32 . glicoproteinei I și pot fi cauzali în sindromul APLA.
- Anticorpii LA sunt mai specifici, în timp ce anticorpii aCL sunt mai sensibili pentru sindromul antifosfolipidic. Anticorpii IgG aCL sunt mai specifici în comparație cu tipul IgM.
- Anticorpii antifosfolipidici pot fi găsiți la 10% din populația normală și la 30-50% la pacienții cu LES.
- Acești anticorpi se găsesc și la pacienții cu infecții precum virusul imunodeficienței umane și se pot dezvolta în timpul terapiei cu medicamente precum clorpromazina.

Criterii de diagnostic

Caracteristici clinice	Caracteristici de laborator
<ul style="list-style-type: none"> Tromboză vasculară (arterială, venoasă sau vas mic) Complicațiile sarcinii. <ul style="list-style-type: none"> Una dintre cele mai multe decese inexplicabile ale - fetușilor morfologic normali la naștere sau după 10 săptămâni de gestație 	aCL antibodies (on two or more occasions at least 12 weeks apart) LA antibodies (on two or more occasions at least 12 weeks apart) Anti-13 ₂ -glycoprotein I (IgG and/or IgM) on two or more occasions at least 12 weeks apart
SAU	
<ul style="list-style-type: none"> Una sau mai multe nașteri premature de nou-născuți normali din punct de vedere morfologic la sau înainte de a 34-a săptămâni de gestație 	
SAU	
<ul style="list-style-type: none"> avorturi spontane consecutive inexplicabile înainte de a 10-a săptămână de gestație 	

- Un diagnostic de sindrom antifosfolipidic cert este pus dacă pacientul are un criteriu clinic și unul de laborator.

Tratament*Tratamentul trombozei venoase*

- Anticoagularea cu heparină și warfarină orală, urmată de warfarină orală pentru a menține raportul internațional normalizat (INR) între 2 și 3. Durata tratamentului este probabil pe viață.
- Steroizii sunt adesea adăugați la acest tratament.
- În cazurile severe de tromboză generalizată, se poate încerca plasmafereza sau imunoglobulina intravenoasă.

Prevenirea recidivei trombozei arteriale

- Aspirină 325 mg/zi plus warfarină cu INR între 1,4 și 2,8.

Profilaxia oricărui episod trombotic

- Aspirina poate fi utilă în prevenirea trombozei la femeile cu pierdere anterioară a sarcinii.
- În prezența LES subiacent cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi, trebuie inițiată aspirina împreună cu hidroxiclorochina.
- Modificarea altor factori de risc precum hipercolesterolemia, fumatul etc.

Managementul sarcinii la pacientele cu sindrom antifosfolipidic

- Femeile cu anticorpi antifosfolipidici și cu antecedente de două sau mai multe pierderi de sarcină timpurie sau una sau mai multe pierderi târzii ale sarcinii care nu au antecedente de tromboză ar trebui să primească o combinație de aspirină și heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mică) în timpul sarcinii.
- Aspirina ar trebui începută cu încercarea de concepție.
- Heparina (5.000-10.000 unități la 12 ore) sau heparină cu greutate moleculară mică în doze profilactice (enoxaparină 1 mg/kg; dalteparină 5000 unități o dată pe zi) trebuie începută, atunci când o sarcină intrauterină viabilă este documentată la ultrasunete și continuată până mai târziu în trimestrul trei.

Sindromul antifosfolipidic catastrofal

- Poate apărea la debut sau la ceva timp după diagnostic.
- Prezintă implicarea multiorgană rapid progresivă, cu dovezi histopatologice de ocluzie a vaselor mici.
- Caracteristicile clinice comune includ caracteristici intraabdominale (implicarea rinichilor, ficatului, tractului gastrointestinal și splinei), SDRA, manifestări cerebrale (microinfarcte multiple, convulsii), afectare cardiacă (insuficiență cardiacă, infarct) și complicații cutanate (livedo reticularis, necroză cutanată).

- Trombocitopenia, hemoliza, schistocitele și activarea sistemului de coagulare sunt constatări frecvente de laborator.
- Feritină ridicată este frecventă.
- În ciuda tratamentului, mortalitatea este de aproape 50%.
- Principalul tratament este heparina intravenoasă împreună cu doze mari de corticosteroizi. Adăugarea precoce a schimbului de plasmă și/sau a imunoglobulinei intravenoase trebuie luată în considerare la pacienții care nu răspund prompt la heparină și corticosteroizi.

Î. Scrieți o scurtă notă despre sclerodermie.

Q. Descrieți sindromul CREST.

Q. Discutați despre manifestările clinice, diagnosticul și managementul sclerozei sistemice.

- Scleroza sistemică este o afecțiune multisistemică care afectează pielea (sclerodermia), tractul gastrointestinal, sistemul musculo-scheletic, plămânii, inima și rinichii. Boala poate apărea și într-o formă localizată fără implicare sistemică (sclerodermie localizată).
- Au fost identificate două subseturi ale formei sistemice a bolii. Sunt scleroza sistemică cutanată difuză și scleroza sistemică cutanată limitată.
- Două subseturi de sclerodermie localizată sunt morfoea și sclerodermia liniară.

Manifestări clinice

- Fenomenul Raynaud este de obicei prima manifestare. Poate precede alte caracteristici cu luni sau ani.
- Sclerodermia cutanată difuză se caracterizează prin dezvoltarea rapidă a îngroșării cutanate simetrice a extremităților proximale și distale, a feței și a trunchiului. Acești pacienți prezintă, de asemenea, un risc ridicat de a dezvolta boli renale, pulmonare interstițiale și alte afectări sistemice.
- Sclerodermia cutanată limitată este asociată cu îngroșarea pielii limitată la extremitățile distale și la față. Câțiva pacienți pot dezvolta boală pulmonară interstițială, hipertensiune arterială pulmonară (datorită fibrozei arterei pulmonare) sau ciroză biliară după câțiva ani. Acest subgrup poate avea, de asemenea, caracteristici ale sindromului CREST (adică calcinoza, fenomenul Raynaud, disfuncția (o)esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie).

Manifestări ale pielii

- În stadiile incipiente (faza edematoasă), există edem fără picături și indurare a pielii.
- Pe măsură ce boala avansează (faza indurativă), pielea devine fermă, îngroșată și în cele din urmă strâns legată de țesutul subcutanat subiacent.
- După mulți ani de boală, pielea poate deveni subțire și atrofică.
- Modificările pielii feței au ca rezultat pielea încordată, fața „asemănătoare unei măști”, „ciocul” a nasului și microstomie.
- Alte manifestări ale pielii sunt contracturi de flexie, ulcere peste vârful degetelor și proeminențe osoase, pigmentare, telangiectazie, calcinoză cutanată și piele uscată aspră.

Manifestări musculo-scheletice

- Slăbiciunea musculară apare din cauza atrofiei, miopatiei și miozitei neutilizate.
- Artralgiile ale degetelor și genunchilor, poliartrita simetrică, crepitații „pânoase” peste articulații (în special genunchi) și resorbția falangelor terminale.

Manifestări gastrointestinale

- Afectarea esofagiană se poate manifesta prin disfagie, esofagită de reflux, hernie hiatală glisantă, esofagită peptică, stricturi, dilatare și atonie a esofagului inferior.
- Afectarea gastrică are ca rezultat dilatare, atonie și golire gastrică întârziată.
- Afectarea intestinului subțire și gros duc la distensie abdominală, dureri abdominale, constipație, obstrucție intestinală, malabsorbție și steatoree.

Afectarea pulmonară

- Fibroza pulmonară se manifestă prin dispneea la efort, crepitații bazale bilaterale și plămânul „fagure de miere” pe radiografia toracică.

- Alte manifestări pulmonare sunt pneumonia de aspirație, hipertensiunea pulmonară cu insuficiență cardiacă dreaptă și carcinomul cu celule alveolare și bronșic.

Alte manifestări

- Afectarea cardiacă se poate manifesta ca pericardită cu sau fără revărsat, insuficiență cardiacă, blocuri cardiace, aritmii și cardiomiopatie.
- Afectarea renală se poate manifesta ca insuficiență renală progresivă sau criză renală care se manifestă ca insuficiență renală acută cu hipertensiune arterială malignă, encefalopatie hipertensivă și insuficiență ventriculară stângă.
- Manifestările rare sunt uscăciunea gurii și a ochilor, hipotiroidismul, afectarea nervilor cranieni și periferici și impotența la bărbați.

Investigații

- VSH crescut.
- Anemia legată de:
 - Boală cronică.
 - Deficit de fier din cauza sângerării gastrointestinale.
 - Sindromul buclei oarbe care produce folat și B₁₂ deficit.
 - Anemia hemolitică microangiopatică prin afectare renală.
- Anticorpi antinucleari în 90% cazuri și factor reumatoid în 25% cazuri.
- Anticorpii antinucleari care sunt foarte specifici pentru scleroza sistemică includ anti-topoizomeraza I (denumită anterior anti-Scl-70) și anticentromer.
 - Anticorpii anti-topoizomeraza I (anti-topo I) se găsesc la aproximativ 40% dintre pacienții cu scleroză sistemică cutanată difuză și mai puțin de 10% dintre pacienții cu scleroză sistemică cutanată limitată.
 - Anticorpii anticentromeri sunt observați la 30-40% dintre pacienții cu afectare cutanată limitată.
 - Anticorpii anticentromeri și anti-topo I se exclud întotdeauna reciproc, fiind prezenți la mai puțin de 0,5% din toți pacienții cu scleroză sistemică simultan.
- Anti-U1RNP se găsește în procente foarte mici din cazuri, dar este prezent la aproape toți pacienții cu CTD mixt.
- Capilaroscopia unghiei arată caracteristicile anomaliilor capilare ale unghiei, inclusiv dilatația capilară și căderea ansei.
- Testul de înghițire cu bariu este utilizat pentru a demonstra diferite anomalii ale esofagului.
- Radiografia și tomograma computerizată a toracelui pentru boala pulmonară interstițială.
- Teste funcționale pulmonare, inclusiv capacitatea de difuzie pentru boala pulmonară interstițială.
- Ecocardiografie pentru afectarea cardiacă și hipertensiunea pulmonară.

Tratament

- Monitorizarea tensiunii arteriale, hemoleucograma, funcțiile renale și analiza urinei în mod regulat.
- Controlul fenomenului Raynaud.
- Managementul refluxului gastroesofagian.
- Amida D-penicilă poate fi utilizată pentru a reduce îngroșarea pielii. De asemenea, poate reduce implicarea sistemică.
- Ciclofosfamidă rămâne tratamentul de elecție pentru bolile pulmonare și bolile severe ale pielii.
- Metotrexatul este tratamentul de elecție pentru sindroamele de suprapunere sclerodermică, în timp ce micofenolatul și azatioprina sunt, de asemenea, utilizate atât pentru bolile de piele, cât și pentru bolile pulmonare, singure sau pentru terapia de întreținere după inducerea ciclofosfamidei.
- Steroizii sunt indicați la pacienții cu miozită, pericardită sau fibroză pulmonară. Cu toate acestea, acestea nu ar trebui să fie utilizate pentru implicarea pielii.
- Antihipertensive în criza renală (cele mai importante medicamente sunt inhibitorii ECA).

Î. Ce sunt bolile inflamatorii ale mușchilor?

- Un grup heterogen de boli musculare caracterizate prin inflamație.
- Trei forme majore sunt: polimiozita, dermatomiozita și miozita cu corpuri de incluziune.

Boli musculare inflamatorii frecvente**Forme infecțioase**

- Virale (Coxsackie B, gripă A și B, HIV)
- Bacterian (*streptococ*, *stafilococ*, clostridii, micobacterian)
- Fungică (candidoză, coccidioidomicoză)
- Protozoare (toxoplasmoza)
- Helmintic (trichinoză, cisticercoză)

Autoimun (idiopatic)

- A. Generalizat
 - Dermatomiozita
 - Polimiozită
 - Miozită cu corp de incluziune
 - Sindroame de suprapunere
 - Miopatie necrozantă (paraneoplazice, medicamente, toxine)
 - Miozită eozinofilă
 - Miozită granulomatoasă
- B. Forme focale
 - Miozita monomelica
 - Miozită eozinofilă
 - Miofasciita macrofagică
 - Miozita orbitală

Î. Cum clasificați polimiozita și dermatomiozita? Discutați despre manifestările clinice, diagnosticul și managementul polimiozitei-dermatomiozitei.

- Polimiozita și dermatomiozita sunt afecțiuni în care mușchiul scheletic este afectat de un proces inflamator dominat de infiltrarea limfocitară.
- Termenul de polimiozită se aplică atunci când starea cruță pielea, iar termenul de dermatomiozită, când polimiozita este asociată cu o erupție cutanată caracteristică.

Clasificarea miozitei inflamatorii idiopatice

- | | | |
|-------------|--|-------------------------------------|
| • Grupa I | Polimiozita idiopatică primară | |
| • Grupa II | Dermatomiozita idiopatică primară | |
| • Grupa III | Dermatomiozita (sau polimiozita) asociată cu neoplazie | |
| • Grupa IV | Dermatomiozita juvenilă (sau polimiozita) asociată | cu vasculita |
| • Grupa V | Polimiozită (sau dermatomiozită) cu | boală vasculară de colagen asociată |
| • Grupa VI | Miozită cu corp de incluziune | |
| • Grupa VII | Diverse | |

Manifestări clinice***Polimiozita idiopatică primară***

- Slăbiciunea mușchilor proximali ai membrelor inferioare (șolduri și coapse) duce la dificultăți de a se ridica din poziția ghemuit sau în genunchi și în urcarea sau coborârea scărilor.
- Slăbiciunea mușchilor proximali ai membrelor superioare (mușchii centurii umărului) duce la dificultăți în așezarea unui obiect pe un raft înalt sau în pieptănarea părului.
- Poate fi prezentă slăbiciune a mușchilor trunchiului și a mușchilor flexori ai gâtului.
- Poate fi prezentă durerea și sensibilitatea mușchilor implicați ai feselor, coapselor și gambelor.
- Mușchii distali sunt cruțați la majoritatea pacienților.
- Implicarea mușchilor faciali și oculari este mai puțin frecventă.
- Alte caracteristici sunt disfagia (datorită slăbiciunii mușchilor orofaringieni și mușchilor striati ai treimii superioare a esofagului), insuficiență respiratorie, miocardită care are ca rezultat anomalii ECG, insuficiență cardiacă, aritmii, artralgie și boală pulmonară interstițială.
- Biopsia musculară arată necroză musculară cu o singură fibră și infiltrare cu limfocite CD8+.

Dermatomiozita idiopatică primară

- Acest termen este folosit atunci când polimiozita este asociată cu modificări caracteristice ale pielii.
- Modificările cutanate pot precede sau urmează sindromul muscular și includ un eritem localizat sau difuz, erupție maculopapuloasă sau dermatită eczematoidă descuamată.

- Erupția cutanată clasică de culoare liliac (heliotrop) se observă pe pleoapele superioare. Edemul periorbital este frecvent.
- Alte manifestări cutanate patognomonice includ:
 - Papulele lui Gottron sunt papule violacee care se află deasupra zonelor interfalangiene dorsale sau metacarpofalangiene. Când sunt complet formate, aceste papule devin ușor deprimate în centru, ceea ce poate lua un aspect alb, atrofic. Telangiectazii asociate pot fi prezente.
 - Semnul lui Gottron este simetric, eritematos sau violaceu, adesea atrofic, macule sau plăci care se află deasupra aspectului dorsal al articulațiilor interfalangiene și metacarpofalangiene, proceselor olecrane, rotule și maleole mediale.
 - Telangiectazii periunguale.
 - Semnul de șal este apariția maculelor eritematoase distribuite într-un model „șal” pe umeri și spate. Semnul V este apariția leziunilor eritematoase peste partea superioară a toracelui și a gâtului.
 - Măinile pot fi fisurate, solzoase și hiperkeratotice (mâna mecanicului).
- Depunerea de calciu (calcinosis cutis) poate apărea pe fese, coate, genunchi sau zone traumatizate și este mai frecventă la copii.
- Biopsia musculară arată necroză musculară (fibre individuale sau în grupuri), atrofie perifasiculară și infiltrație cu celule B și limfocite CD4 +
- Leziunea cutanată patognomonică fără implicare musculară este cunoscută sub denumirea de dermatomiozită amiopatică sau dermatomiozită sine miozită.
- Câțiva pacienți cu vârsta peste 50 de ani cu dermatomiozită au o malignitate de bază. Cele mai frecvent raportate tumori maligne sunt carcinomul ovarian și gastric, cancerul pulmonar cu celule mici și limfomul. De asemenea, rar se pot dezvolta tumori maligne la pacienții cu polimiozită.

Diagnostic

- VSH este de obicei crescută.
- Anticorpii antinucleari sunt crescuți frecvent.
- Niveluri serice crescute ale enzimelor musculare, cum ar fi creatinkinaza (CK), aldolaza, transaminaza glutamică oxaloacetică (SGOT), dehidrogenază lactică (LDH) și piruvat transaminaza glutamică (SGPT).
- Autoanticorpi direcționați împotriva sintetazelor ARN citoplasmatic, altor proteine citoplasmatic și RNP observați la aproximativ 30% dintre pacienți. Doar anti-histidil-ARNt sintetaza (anticorp anti-Jo-1) este un marker de diagnostic care este prezent la 20% dintre pacienții cu polimiozită/dermatomiozită și este asociat cu boala pulmonară interstițială, artrită, mâinile mecanicului și fenomenul Raynaud.
- Pot fi prezente rezultate EMG caracteristice (model miopatic).
- Biopsia musculară arată modificările patologice tipice ale miozitei.

management

- Tratamentul de elecție este prednisolonul în doză de 1 mg/kg pe zi, până când pacientul prezintă o îmbunătățire semnificativă. Apoi doza este redusă la 10-15 mg/zi.
- Dacă nu apare nicio ameliorare cu prednisolon, se poate adăuga azatioprină (2-3 mg/kg/zi). Are, de asemenea, un efect de economisire a steroizilor.
- Alte medicamente utile includ metotrexat, micofenolat de mofetil, ciclosporină și tacrolimus. Deoarece 50% dintre pacienții anti-Jo-I pozitivi fie au sau vor dezvolta boală pulmonară interstițială, metotrexatul ar trebui evitat la astfel de pacienți.
- În cazuri severe, imunoglobuline intravenoase .

Î. Scrieți o scurtă notă despre polimialgia reumatică.

- Acesta este un termen descriptiv pentru un sindrom de durere observat de obicei la pacienții vârstnici, cu o VSH crescută care nu poate fi atribuită unor tulburări reumatice, infecțioase sau neoplazice mai definite.
- Femeile au șanse de două până la trei ori mai mari decât bărbații să fie afectate de aceasta.

Caracteristici clinice

- Mialgiile proximale sunt caracteristice. Există dureri și rigiditate cronică, simetrică, a mușchilor proximali, care implică de obicei umăr, centuri pelvine și gât. Mușchii pot fi sensibili la palpate.
- Pot fi prezente simptome constituționale precum starea de rău, oboseala, anorexia, pierderea în greutate, febra și transpirațiile nocturne.
- Manifestările neuropsihiatrice sunt frecvente, în special depresia.
- Un număr considerabil (15-30%) poate avea artrită periferică care implică în principal genunchi, încheietura mâinii, edem cu gropi și sindrom de tunel carpian.
- 10-30% dintre acești pacienți au arterită temporală asociată.

Investigații

- VSH crescut (mai mult de 50 mm/oră), CRP și anemie normocito-normocromă.
- Testele pentru factorul reumatoid și anticorpii antinucleari pot fi pozitive.
- Biopsia arterei temporale poate arăta dovezi de arterită cu celule gigantice.
- Enzimele musculare sunt în mod caracteristic normale.

Tratament

- Prednisolonul se administrează în doză de 10-15 mg/zi este rapid eficient. Un răspuns clinic prompt și dramatic este considerat de unii un criteriu absolut de diagnostic. Simptomele se rezolvă în 48-72 de ore, iar VSH se normalizează după 7-10 zile. Durata terapiei este de 2-3 ani.
- AINS sunt utile pentru suprimarea simptomelor reumatice.

Q. Explicați arterita temporală, arterita craniană sau arterita cu celule gigantice.

- Aceasta este o boală a vârstnicilor, care apare aproape exclusiv la persoanele cu vârsta peste 55 de ani. Este strâns asociat cu polimialgia reumatică.
- Arterita poate apărea în orice arteră mare și medie, deși are o predilecție pentru artera carotidă extracraniană și ramurile acesteia, cum ar fi arterele temporale superficiale, occipitale, oftalmice, ciliare posterioare și arterele vertebrale.
- Boala se caracterizează prin complexul clasic de febră, anemie, VSH mare și cefalee (de obicei temporală) la un pacient în vârstă.
- Artera temporală poate deveni sensibilă, îngroșată și ca un cordon sau nodulară.
- Durerea scalpului, claudicația limbii și a maxilarului sunt frecvente.
- Simptomele vizuale, inclusiv diplopia și chiar orbirea bruscă pot rezulta din nevrita optică ischemică. Ochiul contralateral este adesea afectat în decurs de una până la două săptămâni, ceea ce face critică recunoașterea și tratamentul prompt.
- Implicarea se poate extinde la aortă, ramurile sale primare și secundare, inclusiv arterele subclaviere și axilare, ceea ce duce la ischemie la nivelul extremităților superioare, pulsuri absente sau asimetrice și valori ale tensiunii arteriale.
- Manifestările neurologice apar la aproximativ 30% dintre pacienți și includ mononeuropatii, polineuropatii periferice ale extremităților superioare sau inferioare și, ocazional, atacuri ischemice tranzitorii și accidente vasculare cerebrale.
- Anevrismul sau disecția aortei toracice este de obicei o complicație tardivă.
- Diagnosticul este confirmat prin biopsie a arterei temporale.
- Ultrasonografia duplex poate detecta aspectul caracteristic al unui „halo” hipocogen, ocluziile și stenoza arterei temporale.
- Această afecțiune este extrem de sensibilă la terapia cu corticosteroizi. Prednisolonul se administrează în doză de 40-60 mg/zi. Răspunsul dramatic la un studiu cu prednisolon poate confirma alt diagnostic decât o biopsie a arterei temporale.

Q. Discuțați caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul poliarteritei nodoze clasice (PAN).

- Poliarterita nodoasă (PAN) este o vasculită necrozantă multisistem a arterelor musculare mici și mijlocii. Sistemele de organe implicate în mod obișnuit sunt rinichii, inima, ficatul și tractul gastro-intestinal. Nu implică arterele pulmonare.
- Majoritatea cazurilor de PAN sunt idiopatice, deși infecția cu virusul hepatitei B sau C și leucemia cu celule păroase sunt importante în patogeniza unor cazuri.

Caracteristici clinice

- Poliarterita nodoasă (PAN) afectează predominant bărbații (M:F = 2,5:1).
- Manifestările clinice frecvente sunt afectarea pielii, hipertensiunea arterială, insuficiența renală, poliartrita, mialgia, neuropatia periferică și mononevrita multiplex.
 - Manifestările cutanate includ noduli eritematoși sensibili, purpură palpabilă și ulcere.
 - Afectarea renală duce la ischemie renală, infarcte, hipertensiune arterială și insuficiență renală
- Mai rar, caracteristicile clinice rezultă din implicarea sistemului gastro-intestinal, a pielii, a inimii, a sistemului genito-urinar și a sistemului nervos central.

Diagnostic

- Anemie, VSH crescut și leucocitoză neutrofilă.
- 30% dintre acești pacienți sunt pozitivi pentru antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg).
- p-ANCA este prezent doar în aproximativ 20% din cazuri.

- Arteriogramele relevă de obicei anevrisme la nivelul rinichilor și viscerelor abdominale.
- Constatarea caracteristică a vasculitei pe materialul de biopsie al organului implicat confirmă diagnosticul.

Tratament

- Diverse modalități de tratament includ corticosteroizi, ciclofosamidă și schimb de plasmă (vezi poliangita microscopică).

Q. Descrieți poliangita microscopică.

- Este cea mai frecventă vasculită a vaselor mici, necrozantă, asociată ANCA și se caracterizează prin absența depozitelor imune în vasele implicate.

Caracteristici clinice

- Cea mai frecventă vârstă de debut este 40-60 de ani. Este mai frecventă la bărbați decât la femei.
- Prezentarea se face prin combinații variabile de afectare renală, stare generală de rău, febră scăzută, scădere în greutate, purpură palpabilă, dureri abdominale, tuse și hemoptizie.
- Afectarea rinichilor este prezentă în aproape 90% din cazuri. Se manifestă sub formă de hematurie microscopică cu gipsuri celulare în combinație cu proteinurie și glomerulonefrită rapid progresivă.
- Hemoragia pulmonară (hemoragia alveolară difuză) este o afecțiune foarte gravă, în special la acei pacienți care au și glomerulonefrită rapid progresivă (sindrom pulmonar-renal).
- Altele: mononevrita multiplex.

Diagnostic

- Majoritatea pacienților au p-ANCA pozitiv, deși c-ANCA poate fi prezent și în 40% din cazuri.

Tratament

- Tratamentul combinat cu ciclofosamidă și corticosteroizi a redus semnificativ mortalitatea și morbiditatea.
- În cazuri severe, doze mari (500-1000 mg) de metilprednisolon intravenos timp de 3 zile combinate cu ciclofosamidă intravenoasă (500-1000 mg/m² suprafata corporala) se recomanda pentru a induce remisia. Regimul se repetă o dată la 4 săptămâni, deși pulsurile de steroizi pot fi repetate după 1 săptămână.
- În cazuri severe (de exemplu, insuficiență renală sau hemoragie alveolară difuză), utilizarea suplimentară a schimbului de plasmă este benefică. Este posibil să nu fie de valoare la pacienții cu sindrom Churg-Strauss și PAN.
- Întreținerea se face cu doze reduse de steroizi împreună cu ciclofosamidă orală timp de 12-18 luni.
- Alte regimuri de tratament care pot fi utile la unii pacienți includ metotrexat, azatioprină, rituximab și imunoglobulină intravenoasă.

Î. Discuțați despre sindromul Churg-Strauss.

- Sindromul Churg-Strauss (CSS) sau angeita granulomatoasă alergică sau granulomatoza eozinofilă cu poliangită este un sindrom rar care afectează arterele și venele de dimensiuni mici și mijlocii.
- Este o afecțiune sistemică caracterizată prin astm bronșic, infiltrate pulmonare tranzitorii, hipereozinofilie și o vasculită sistemică.

Caracteristici clinice

- Pacientul are antecedente de astm bronșic și rinite alergice care sunt urmate de vasculită a vaselor mici și inflamație granulomatoasă.
- Spre deosebire de astmul bronșic clasic, în CSS, nu prezintă exacerbările tipice sezoniere
- Faza vasculitică se dezvoltă de obicei în 3 ani de la debutul astmului.
- Vasculita, granulomul și eozinofilia pot implica orice sistem de organe, inclusiv plămâni, SNC, rinichi, ganglioni limfatici, mușchi și piele. Caracteristicile comune sunt:
 - Artralgie, artrită.
 - purpură.
 - Infiltrate periferice, neregulate și migratoare în plămâni
 - Miocardită, insuficiență cardiacă congestivă, pericardită și infarct miocardic.
 - Dureri abdominale, diaree și sângerare gastrointestinală.
 - Mononevrita multiplex.

- Tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară.
- Anomalii urinare izolate (adică hematurie microscopică, proteinurie) și glomerulonefrită rapid progresivă.
- Accident vascular cerebral.
- Arterita coronariană și miocardita sunt principalele cauze de morbiditate și mortalitate.

Investigatii

- Eozinofile > 10% în sângele periferic.
- ESR și CRP crescute.
- Urina care prezintă eritrocite și proteinurie.
- Niveluri crescute de IgE.
- Anticorpi citoplasmatici antinucleari pozitivi împotriva mieloperoxidazei (p-ANCA) în 15-60% din cazuri.
- Radiografia toracică poate arăta infiltrate și revărsat pleural.

Criterii de diagnostic**** +++++

- | | |
|---|---|
| • Astm | • Infiltrate pulmonare nefixate |
| • Eozinofilie mai mare de 10% pe o diferențială | • Anomalii sinusurilor paranazale |
| Număr de leucocite | • Biopsie care conține un vas de sânge cu |
| • Mononeuropatie sau polineuropatie | lar granuloame |

*Descoperirea a patru dintre cele șase criterii are o sensibilitate de 85% și o specificitate >99%.

Tratament

- Majoritatea pacienților răspund la doze mari de steroizi, deși unele cazuri pot necesita adăugarea de medicamente citotoxice, cum ar fi ciclofosfamidă.
- În cazuri severe, agenți anti-TNF-a cum ar fi infliximab și etanercept.

Q. Scrieți pe scurt despre caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul granulomatozei Wegener sau granulomatozei cu poliangită.

- Această entitate se caracterizează prin vasculită granulomatoasă a căilor respiratorii superioare și inferioare împreună cu - nefrita glomeruloasă.

Caracteristici clinice

- Simptome constituționale incluzând febră, artralgii migratoare, stare de rău, anorexie și scădere în greutate
- Dureri și scurgeri ale sinusurilor paranazale, ulceratii ale mucoasei nazale, deformare a nasului și pierderea auzului.
- Afectarea pulmonară poate produce răgușeală, tuse, hemoptizie, respirație șuierătoare și dispnee.
- Afectarea renală apare sub formă de glomerulonefrită care are ca rezultat proteinurie, hematurie și jet de globule roșii în urină. Pot să apară glomerulonefrită rapid progresivă și insuficiență renală acută.
- Alte manifestări sunt purpura palpabilă, conjunctivita, episclerita, sclerita, nevrita craniană și mononevrita multiplex.

Diagnostic

- VSH este semnificativ crescut.
- Alte anomalii nespecifice includ anemie ușoară, leucocitoză și hipergammaglobulinemie ușoară.
- Radiografia toracică poate evidenția opacități pulmonare neregulate sau difuze, infiltrate pulmonare trecătoare și noduli care pot cavita.
- O scanare CT a toracelui poate dezvălui mulți noduli cavitatori care nu sunt vizibili pe radiografia toracică simplă.
- O scanare CT a sinusurilor poate evidenția îngroșarea mucoasei, distrugerea osului și infiltrarea orbitelor.

++++ Antiproteinaza serică 3 (c-ANCA) este pozitivă în aproape 95% din cazuri.

- Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie pulmonară, care va evidenția vasculita granulomatoasă necrozantă caracteristică. Biopsia renală arată o glomerulonefrită semilună necrozantă segmentară, fără depunere de imunoglobuline („pauci-imună”).

Tratament

- Tratamentul este similar cu cel pentru poliangita microscopică.

Q. Definiți și clasificați vasculita.

- Vasculita este un proces clinicopatologic caracterizat prin inflamarea pereților vaselor de sânge și a interstițiului din jur.
- Mai afectează arterele, arteriolele, venulele sau venele mari, medii sau mici.
 - Vasele mari includ aorta și ramurile sale cele mai mari (care afectează clinic extremitățile și capul/gâtul).
 - Vasele de dimensiuni medii se referă la principalele artere viscerale (ex. renale, hepatice, coronare, mezenterice).
 - Vasele mici se referă la capilare, venule și arteriole.
- Vasculita vaselor mici poate fi asociată cu autoanticorpi.

Clasificare

Vasculita vaselor mari	Vasculita vaselor mici
<ul style="list-style-type: none"> • boala lui Takayasu • Arterita temporală 	
Vasculita vaselor medii <ul style="list-style-type: none"> • Poliarterita nodoasă (PAN) • boala Kawasaki • Vasculita primară a SNC 	<p>AN asociată cu CA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatoza Wegener • Poliangeita microscopică • Sindromul Churg-Strauss (CSS) • Vasculita indusă de medicamente (cefotaximă, minociclina, carbamazol, metimazol, propiltiouracil, adalimumab, etanercept, infliximab, clozapină, tiordazină, alopurinol, D-penicilamină, hidralazină, levamisol, fenitoină și sulfasalazină) <p>Neasociată cu ANCA: <i>Depunerea complexului imun (vasculită de hipersensibilitate)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Purpura Henoch-Schonlein • LES • RA • Crioglobulinemie mixtă • sindromul Goodpasture • boala Behcet <p><i>^yihers</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasculita indusă de medicamente • Vasculită indusă de infecție • Boala inflamatorie intestinală

ANCA — Anticorpi citoplasmatici antineutrofili

Q. Discutați pe scurt caracteristicile clinice asociate cu vasculita vaselor mici. Care sunt investigațiile de laborator într-un caz cu vasculită? Cum o tratezi?

- Vasculita vaselor mici este definită ca vasculită care afectează vasele mai mici decât arterele (adică arteriole, venule și capilare).

Caracteristici clinice

• Caracteristici constituționale	Febră, anorexie, stare de rău, scădere în greutate
• Caracteristici musculo-scheletice	Mialgii, artralгии, artrite
• Piele	Purpură palpabilă, urticarie
• Rinichi	Hematurie, proteinurie, insuficiență renală, glomerulonefrită necrozantă (în cazuri ANCA pozitive)
• Sistemul nervos	Neuropatie periferică, afectarea nervilor cranieni, mononevrita multiplex Hipertensiune arterială
• Sistemul cardiovascular	Tuse, hemoptizie, dispnee, infiltrate pulmonare, hemoragie alveolară difuză
• Sistemul respirator	

Investigații de laborator

- Hemoglobină, număr total și diferențial de leucocite, număr de trombocite și VSH.
- Profilul chimiei de rutină.
- Analiza urinei.
- Radiografie toracică și radiografie sinusurilor paranazale.
- Anticorpi antinucleari, factor reumatoid, ANCA și crioglobuline.
- Anticorpi împotriva hepatitei B și C.
- ELISA pentru virusul imunodeficienței umane.
- Alte teste depind de circumstanțele clinice și includ viteza de conducere nervoasă, biopsie nervoasă, angiografie, biopsie cutanată și biopsie renală.

management

- Depinde de cauza principală a vasculitei.
- Cele mai frecvent utilizate medicamente includ corticosteroizi, azatioprină, ciclofosamidă și alte imunosupresoare.

Î. Ce sunt anticorpii citoplasmatici antineutrofili (ANCA)? Discutați semnificația lor.

- ANCA sunt anticorpi specifici împotriva antigenelor din granulele citoplasmatică ale neutrofilelor și lizozomii monocitelor.
- Se observă două modele majore de colorare:
 - ANCA citoplasmatic (c-ANCA) sunt în principal anticorpi la proteinaza 3.
 - ANCA perinucleare (p-ANCA) sunt anticorpi la mieloperoxidază.
- Pentru semnificația lor în vasculita vaselor mici, ANCA trebuie testată atât cu imunofluorescență indirectă (test de screening), cât și apoi ELISA direct pentru proteinază-3 sau mieloperoxidază.
- Semnificație.
 - O serie de condiții sunt asociate cu pozitivitatea ANCA (vezi mai sus).
 - ANCA este prezentă la majoritatea pacienților cu poliangeită microscopică, granulomatoză Wegener și sindrom Churg-Strauss. Cu toate acestea, un ANCA negativ nu exclude aceste diagnostice. În mod similar, un test ANCA pozitiv nu este doar diagnosticul bolilor asociate ANCA.
 - ANCA detectată prin imunofluorescență indirectă poate fi observată în PR, sindromul Felty, LES, colita ulcerosă, hepatita cronică, colangita sclerozantă primară, infecția HIV, tuberculoza activă și endocardita bacteriană subacută.

Q. Discutați etiologia, manifestările clinice, diagnosticul și managementul gutei.**Î. Oferiți o scurtă descriere a diferitelor cauze, manifestări clinice, investigații și management al hiperuricemiei.****Etiologia gutei și hiperuricemiei****Creșterea producției de acid uric**

- **Creșterea sintezei purinelor de novo**
 - Deficit de hipoxantin-guanin fosforibozil transferază (HGPRT).
 - Hiperactivitatea sintetazei fosforibozil pirofosfat (PRPP).
 - Deficit de glucoză-6-fosfatază
 - Idiopat
- **Cifra de afaceri crescută a purinelor**
 - Tulburări mieloproliferative
 - Tulburări limfoproliferative
 - Chimioterapia cancerului
 - Hemoliza

Scăderea excreției renale a acidului uric

- Insuficiența renală
- Saturnism
- Alcool
- Medicamente - diuretice, aspirină în doză mică, pirazinamidă, ciclosporină, levodopa
- Acidoza lactică
- Hiperparatiroidism
- Mixoedem
- Sindromul Down
- Defecte moștenite neidentificate

Caracteristici clinice

- Întreaga istorie naturală a gutei cuprinde patru etape:
 1. Hiperuricemie asimptomatică.
 2. Artrita gutoasă acută.
 3. Perioada intercritică.
 4. Guta cronică tofacee (tofi și artrită gutoasă cronică).
- Debutul poate fi insidios sau brusc exploziv.
- Articulația metatarsofalangiană a degetului mare este locul primului atac de artrită gutoasă acută (podagra) la 70% dintre pacienți.
- Alte articulații care pot fi afectate includ articulațiile tarsale, gleznelor, genunchii și încheieturile mâinii. Articulațiile centrale precum șoldurile, umerii și coloana vertebrală sunt rareori afectate, posibil pentru că temperaturile mai ridicate în aceste articulații nu sunt propice pentru cristalizare.

- Articulația afectată este fierbinte, roșie și umflată, cu piele strălucitoare și vene dilatate. Articulația este extrem de dureroasă și sensibilă. Aceste manifestări articulare pot fi asociate cu anorexie, greață, febră, leucocitoză și VSH crescut.
- Manifestările articulare pot dura doar o zi sau două sau până la câteva săptămâni, dar în mod caracteristic cedează spontan.
- Guta poate provoca, de asemenea, bursita și tenosinovita.
- Aceasta este urmată de o fază asimptomatică (perioada intercritică) care este importantă din punct de vedere diagnostic.
- În artrita gutoasă cronică tofacee apar depozite de cristale în cartilaj, membrane sinoviale, tendoane și țesuturi moi. Locația clasică a unui tophus este helixul și antihelixul urechii.

Nefropatie

- Nefropatia este observată la 90% dintre subiecții cu artrită gutoasă. Au fost descrise două tipuri de leziuni renale parenchimatoase:
 - Nefropatia cu urati rezultă din depunerea cristalelor de urat în țesutul interstițial, ducând la albuminurie, izostenurie sau insuficiență renală.
 - Uropatia obstructivă (nefrolitiază) rezultă din formarea de cristale de acid uric în tubii colectori, pelvis renal sau ureter cu blocarea fluxului de urină. Formarea calculilor cu urati este favorizată de hiperuricozurie, supraproducție de purine, ingestia excesivă de purine, medicamente uricozurice și urină acidă.

Alte caracteristici

- Guta poate fi asociată cu o incidență crescută a hipertensiunii arteriale și a tulburărilor cardiovasculare.
- Pe de altă parte, hipertensiunea arterială este, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea gutei.

Diagnostic

Caracteristicile cardinale ale gutei

- Creșterea concentrației serice de acid uric (>7,0 mg/dL la bărbați și >6,0 mg/dL la femei)
 - Crize recurente ale unei artrite acute caracteristice, în care cristalele de urat monosodic monohidrat sunt demonstrate în leucocitele lichidului sinovial
 - Depozite agregate de urat monosodic monohidrat (tofi) în și în jurul articulațiilor
 - Boală renală care implică țesutul interstițial și vasele de sânge
 - Nefrolitiază acidului uric
-

- Nivelurile serice de acid uric sunt crescute. Cu toate acestea, în timpul unui atac acut, acidul uric seric poate fi normal în 50% din cazuri.
- Examenul lichidului sinovial efectuat prin microscopie polarizată compensată poate demonstra cristalele de urat. Sunt văzute ca structuri zvelte, în formă de ac și birefringente negativ.
- Radiografiile simple sunt utile pentru a diferenția guta tofacee cronică de PR.
 - Eroziunile în gută sunt în mod caracteristic perforate cu marginile sclerotice în suprafață și sunt situate departe de marginile articulare, uneori în afara capsulei articulare.
 - RA determină eroziuni marginale, întotdeauna în limitele capsulei articulare. Osteopenia periarticulară este absentă și spațiul articular este păstrat în gută.

management

Tratamentul atacului acut

- AINS sunt agenții de alegere. Toate AINS sunt la fel de eficiente. AINS utilizate frecvent sunt indometacina (50 mg la 6 ore), naproxenul și fenoprofenul.
- Colchicina este a doua alegere de medicament. Este foarte eficient la o doză de 1,0 mg stat, urmată de 0,5 mg pe oră până când simptomele scad sau apar efecte secundare gastro-intestinale (vărsături și diaree) sau s-au administrat un total de 4 mg de colchicină. Pentru a evita efectele toxice, un alt regim este 1 mg stat urmat de 0,5 mg de două până la trei ori pe zi.
- Dacă pacientul nu tolerează AINS sau colchicina, pot fi încercați corticosteroizi intra-articulari dacă este implicată o articulație medie sau mare.
- La pacienții cu afectare poliarticulară care nu răspund la AINS sau colchicină, este eficient prednisolonul 20-30 mg/zi cu diminuare treptată în 7-10 zile.
- Terapia medicamentoasă pentru scăderea acidului uric poate fi începută în timpul unui atac acut dacă a fost instituit un tratament antiinflamator eficient.

Profilaxie

- Evitarea consumului de alcool.
- Evitarea cărnii și fructelor de mare. Cu toate acestea, consumul de fulgi de ovaz și legume bogate în purine (de exemplu, mazare, fasole, linte, spanac, ciuperci și conopida) nu produce risc crescut de guta.
- Scăderea controlată a greutateii la pacienții obezi.
- Evitarea utilizării tiazidelor sau a diureticelor de ansă, a inhibitorilor de calcineurină și a niacinei.

Medicamente pentru profilaxie

- 62% dintre pacienți experimentează un al doilea episod în decurs de 1 an, 78% în decurs de 2 ani, în timp ce 7% nu mai au niciun episod timp de 10 ani, chiar și fără medicamente antihiperuricemice.
- Prin urmare, medicamentele antihiperuricemice sunt adecvate în următoarele circumstanțe:
 - Episoade frecvente.
 - Guta cronică tofacee.
 - Eroziuni radiologice.
 - calculi de urati.
 - Pacienți asimptomatici cu excreție urinară de urat >1100 mg/24 ore (există o șansă de 50% de a dezvolta calculi renali la acești pacienți).
 - Urat seric crescut în mod persistent (>13 mg/dL la bărbați și >10 mg/dL la femei), deoarece există un risc ridicat de nefropatie cu urati.
- Scopul terapiei profilactice este de a reduce acidul uric sub 6 mg/dL.
- Alopurinolul reduce producția de acid uric prin inhibarea competitivă a xantin oxidazei, care transformă xantina și hipoxantina în acid uric. Doza sa este de 300-900 mg pe zi.
- Febuxostat, un inhibitor selectiv non-purinic al xantin oxidazei, este un nou medicament de scădere a uratilor care este posibil superior alopurinolului. Doza este de 40-120 mg/zi.
- Agenții uricozurici precum probenecidul și sulfinpirazona sunt indicați în cazuri selectate (când excreția acidului uric în urină este sub 600 mg/zi). Medicamentele uricozurice sunt riscante dacă excreția urinară de urat este deja >800 mg/24 ore. Acestea sunt contraindicate la cei cu calculi cu urati. Uricozuricele sunt ineficiente în insuficiența renală (clearance-ul creatininei <50 ml/minut).
- Uricaza este o enzimă care transformă acidul uric în allantoină solubilă. Pegloticaza, o uricază recombinată porcină modificată polietilenglicolată poate fi utilizată în guta cronică refractară la tratamentele convenționale. Rasburicaza, o altă uricază este aprobată pentru utilizare în prevenirea sindromului de liză tumorală.

Q. Descrie pseudoguta; boala de depunere de pirofosfat de calciu dihidrat (CPPD); artropatia pirofosfatică.

- În această boală, depunerea de cristale CPPD are loc în cartilajul fibros și articular. Eliberarea cristalelor de CPPD în spațiul articular provoacă un atac acut de sinovită—' 'pseudogută'".
- Condițiile asociate cu CPPD includ hiperparatiroidismul primar, hemocromatoza, guta tofacee cronică și altele.
- În cea mai mare parte asimptomatică; identificată ca o constatare incidentală pe radiografii.
- Genunchiul este articulația cel mai f r afectată. Alte site-uri includ încheietura mâinii, umărul, glezna, cotul și mâinile. Crizele acute de pseudogută pot fi precipitate de traume, intervenții chirurgicale articulare, entorsă sau chiar o plimbare lungă.
- Artropatia cronică cu pirofosfat seamănă cu osteoartrita care implică genunchi, încheieturi, articulații metacarpofalangiene (în special a doua și a treia), umerii și șoldurile.

Diagnostic

- Radiografiile articulațiilor pot evidenția calcificarea condrocalcinoză a fibrosului articular sau a cartilajului hialin care apare din cauza CPPD.
- Ecografia poate fi mai sensibilă decât radiografia simplă a articulațiilor în detectarea depunerilor de CPPD.
- Cristalele CPPD pot fi demonstrate în lichidul sinovial sau în țesutul articular prin microscopie polarizantă. Sunt văzute ca cristale birefringente slab pozitive în formă de tijă sau romboid.

Tratament

- Diverse modalități de tratament sunt aspirația articulară, AINS, corticosteroizi intraarticulari și colchicină.

Capitolul 10

Intoxicatia acuta si Urgențe de mediu

Î. Descrieți pe scurt managementul unui pacient care a ingerat o otrăvă.

Î. Ce sunt antidoturile?

- Intoxicația cu ulei de kerosen este cea mai frecventă otrăvire la copii, în timp ce la adulți, pesticidele, în special insecticidele (organofosfați și carbamati) și fosfura de aluminiu (ALP) sunt cel mai adesea implicate în otrăvire.
- Managementul necesită cinci pași complementari. Pe lângă primul pas, alți pași urmează simultan și nu succesiv. Acestea sunt:
 - Resuscitare și stabilizare inițială.
 - Diagnosticul tipului de otrăvă prin anamneză, examinări și investigații de laborator.
 - Terapie nespecifică pentru reducerea nivelului de toxine din organism.
 - Terapie specifică pentru reducerea efectelor toxice asupra organismului.
 - Îngrijire de susținere pentru a susține funcțiile organelor vitale.
- Un pas suplimentar în cazul expunerii externe este îndepărtarea pacientului de la locul expunerii și decontaminarea după îndepărtarea hainelor.

Resuscitare și stabilizare inițială

- Prioritățile inițiale sunt întreținerea căilor respiratorii, a respirației și a circulației.
- Căile respiratorii trebuie asigurate devreme în cazul ingestiei caustice.
- Respirația poate necesita asistență în prezența hipoventilației sau a sindromului de detresă respiratorie acută.
- Hipotensiunea arterială trebuie tratată mai întâi cu cristaloizi, deoarece se datorează cel mai adesea pierderii de lichide sau vasodilatației induse de toxine. Aveți grijă la pacienții care au ingerat beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu, deoarece acești agenți au efect inotrop negativ asupra miocardului, iar perfuzia multor lichide poate precipita insuficiența cardiacă.
- Înainte de a perfuza fluide, trebuie recoltat sânge pentru investigații, inclusiv zahăr, uree, electroliți și starea acido-bazică și investigații toxicologice.
- Temperatura rectală trebuie obținută la toți pacienții cu senzorial alterat.
- După resuscitarea inițială, administrați un „cocktail” de 50% dextroză (100 ml), naloxonă (0,1-2 mg stat) și tiamină (100 mg) tuturor pacienților cu senzorial alterat. Cu toate acestea, dacă glicemia poate fi estimată folosind o metodă de la noptieră, dextroza trebuie perfuzată numai dacă glicemia este sub 80 mg/dL.
- Având în vedere posibilitatea precipitării reacției de sevraj, naloxona este administrată inițial într-o doză de 0,1 mg, cu excepția cazului în care pacientul are depresie respiratorie când se justifică o doză de încărcare de 2 mg. Dacă nu există răspuns la 0,1 mg și nu există nicio caracteristică de sevraj de opioide, doza este crescută la 2 mg care se administrează la fiecare 2-3 minute pentru un total de 10 mg.
- Flumazenil, un antagonist al benzodiazepinelor, nu este recomandat pentru utilizare empirică la pacienții cu nivelul de conștiență modificat.

Diagnosticul tipului de toxină

- Aceasta se bazează pe istoric, examinări și investigații simple de laborator.

Toxidrome

- Pe baza anamnezei și a rezultatelor examinării, este posibil să se definească un sindrom asociat cu anumite otrăvuri. Acesta este cunoscut sub numele de toxidrom.

Toxidrome

Caracteristici clinice

- Cholinergic DUMBELS: Diaree; incontinență urinară; mioza; bradicardie, bronhoree și bronhospasm; voma; lacrimare, tensiune arterială scăzută; salivă și transpirație. Altele includ crampe abdominale, hipertensiune arterială, fasciculații, slăbiciune musculară, confuzie, comă, convulsii.

Examples

Carbamates and organophosphates, nicotine

Toxidromul	Caracteristici clinice	Exemple
• Anticolinergice	Piele uscată înroșită, mucoase uscate, retenție de urină , zgomote intestinale reduse, mișcări anormale, strângere de obiecte, midriază, hipertensiune arterială, tahicardie, hipertermie, halucinații, delir	Datura, antidepressive , antihistaminice, fenotiazine
• Narcotic	Mioză, depresie SNC, comă, bradicardie, hipotermie, depresie respiratorie	Opiacee
• Simpatomimetice	Transpirație, tremor, tahicardie, hipertensiune arterială, hipertermie, midriaza, tahipnee, agitație, hiperalerta, convulsii	Amfetamine, cocaina, efedrina, teofilina, cofeina
• Sedativ-hipnotic	Depresie SNC, confuzie, stupoare, comă, bradicardie, hipotensiune arterială, hipopnee, mioză, hiporeflexie	Barbiturice, benzodiazepine
• Halucinogen	Halucinații, depersonalizare, agitație, hipertermie , tahicardie, hipertensiune arterială, nistagmus, midriază	Fenciclidină, LSD

Laboratorul simplu durează

- Culoarea urinei. O culoare rozalie a urinei apare în intoxicația cu fenotiazine, precum și în mioglobinurie și moglobinurie.
- Culoarea sângelui. Sângele de culoare ciocolată indică metahemoglobinemie.
- Cristale în urină (în intoxicație cu etilenglicol).
- Cetonurie (în intoxicația cu salicilat).
- Gap anionic (creștet în cetoză alcoolică, metanol, etilenglicol, teofilină, intoxicație cu salicilat și redus în intoxicația cu litiu).
- Diferența de osmolol este diferența dintre osmolalitatea măsurată și osmolalitatea calculată și este în mod normal $< 10 \text{ mOsm/kg}$. Diferența de osmolol este crescută la pacienții cu otrăvire cu etanol, metanol și etilenglicol. Osmolalitatea calculată este derivată astfel: $\text{Osmolalitatea calculată} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{Glucoză seric (mg/dL)}/18 + \text{Azot ureic din sânge (mg/dL)}/2,8$.

Tratament nespecific

- Eliminarea otravii neabsorbite din intestin (decontaminare intestinală) și creșterea excreției din organism a otravii absorbite.
- Decontaminarea intestinală include inducerea vomiei, spălarea gastrică, utilizarea cărbunelui activat și catartice și irigarea întregului intestin.
- Golirea gastrică include inducerea vomiei și lavajul gastric.

Eliminarea otravii neabsorbite din intestin

- Înainte de a efectua o procedură de golire gastrică, luați în considerare:
 - Dacă ingestia este potențial periculoasă?
 - Procedura poate elimina o cantitate semnificativă de toxină?
 - Dacă beneficiile unei proceduri depășesc riscurile acesteia?
- Dacă pacientul a ingerat un agent netoxic, o doză netoxică de agent toxic sau dacă nu prezintă simptome în ciuda trecerii timpului în care se știe că toxina produce caracteristici de toxicitate, nu efectuați o procedură de decontaminare intestinală.
- De asemenea, golirea gastrică nu este indicată dacă pacientul a avut în prealabil vărsături repetate, toxina este absorbită rapid sau pacientul se prezintă târziu după ingestie.
- Dacă riscurile unei proceduri depășesc beneficiile posibile, trebuie evitată golirea gastrică (de exemplu, ingestia de hidrocarburi volatile, substanțe caustice).
- Dacă pacientul a ingerat o toxină cu risc crescut (cianura, paracetamol) este indicată golirea gastrică chiar dacă este asimptomatic.

Sirop de Ipecac

- Siropul de ipecac este folosit pentru a induce voma cu intenția de a elimina otrava din stomac. Vărsăturile apar în decurs de 30 de minute de la ingestia de ipecac.
- Ipecac poate fi utilizat la un pacient conștient alert care a ingerat o cantitate potențial toxică dintr-o otrăvă în ultima oră.

- Ar trebui evitată în:
 - pacienți în coma
 - pacienții cu convulsii
 - pacienții susceptibili de a se deteriora rapid
 - Pacienții care au ingerat hidrocarburi sau substanțe corozive.
- Cu toate acestea, în prezent, este rar folosit.

Lavaj gastric

- Pentru lavaj orogastric, pacientul trebuie să fie într-o poziție laterală stângă cu capul mai jos decât picioarele, pentru a evita aspirația. Dacă un pacient este inconștient, intubați pacientul înainte de a trece un tub de lavaj.
- Lavajul gastric poate fi luat în considerare la un pacient care a ingerat o cantitate potențial amenințătoare de viață dintr-un agent toxic în ultimele 60 de minute. Poate fi folosit și în 2-4 ore de la ingestia de otrăvuri chimice, dar utilitatea sa în astfel de situații nu a fost dovedită.
- Spalarea este contraindicată în urma ingerării de substanțe caustice puternice, agenți netoxici și hidrocarburi volatile.

catartici

- Catharticele utilizate în mod obișnuit sunt sulfatul de magneziu, sorbitolul și citratul de magneziu.
- Trebuie evitate dozele repetitive ale acestor agenți.
- Nu există date care să susțină eficacitatea lor și utilizarea lor nu este recomandată în prezent.

Cărbune activat

- Cărbunele activ are o suprafață enormă și poate adsorbi cantități mari de substanțe chimice.
- Doza obișnuită este de 1 g/kg greutate corporală sau 10 părți de cărbune pentru fiecare 1 parte de toxină, oricare dintre acestea este mai mare.
- Cărbunele activat este contraindicat la pacienții cu căi respiratorii neprotejate și ingestie caustică.
- Cărbunele activat nu este eficient în adsorbția de litiu, fier, DDT, metanol, etanol, metale și hidrocarburi.
- Este probabil să fie benefic dacă un pacient a ingerat o cantitate potențial toxică dintr-o otrăvă în 60 de minute de la prezentare.

Irigarea întregului intestin

- Pentru irigarea întregului intestin, soluția izotonică de polietilenglicol-electroliți în doză de 2 L/oră se utilizează oral timp de 4-6 ore sau până când efluentul rectal este limpede.
- Componentele acestei soluții nu sunt absorbite prin intestine; în schimb, spală intestinul mecanic.
- În prezent, nu există indicații stabilite pentru utilizarea irigației întregului intestin.
- Este o opțiune pentru ingerările potențial toxice de medicamente cu eliberare susținută, medicamente acoperite enteric, fier și pachete de medicamente.
- Este contraindicat la pacienții cu obstrucție intestinală, perforație, ileus și la pacienții cu instabilitate hemodinamică sau căi respiratorii neprotejate compromise.

Creșterea excreției de toxină

- Metodele importante de intensificare a excreției sunt diureza forțată, alterarea pH-ului urinar, doze multiple de cărbune, peritoneală și hemodializa, hemoperfuzia, hemofiltrarea și exanhatransfuzia.

Diureza forțată

- Infuzarea unei cantități mari de lichide intravenos pentru a crește eventual excreția de toxine nu este recomandată în prezent și nu trebuie practică.

Alcalinizarea urinei

- Alcalinizarea urinară este utilă în intoxicația cu salicilați, fenobarbital și litiu.
- Pentru aceasta, 5% dextroză care conține 20-35 mEq/L de bicarbonat este infuzată într-un ritm astfel încât să producă un pH urinei de 7,5-8,5. Pentru a preveni hipokaliemia, adăugați potasiu în fiecare a doua sau a treia sticlă.
- Diureza nu este necesară în majoritatea cazurilor (cu excepția intoxicației cu 2,4-D), deoarece simpla alcalinizare urinară este suficientă pentru a îmbunătăți excreția acestor toxine. Prin urmare, diureza alcalină nu este, de asemenea, recomandată în gestionarea otrăvirii.
- În timpul alcalinizării, monitorizați elementele vitale ale pacientului împreună cu intrarea/ieșirea, electroliții și starea acido-bazică.
- Este contraindicat la pacienții cu soc, hipotensiune arterială, insuficiența renală și insuficiența cardiacă congestivă.

Cărbune activat cu doze multiple (MDAC)

- Când se administrează mai multe doze de cărbune activat, cărbunele liber rămâne în intestine pentru a lega orice toxină care are circulație enterohepatică semnificativă.

- Toxina liberă din sânge tinde, de asemenea, să se difuzeze din sânge în intestine, unde leagă cărbunele, menținând astfel concentrația de toxină liberă în intestine aproape de zero (dializă gastrointestinală).
- În funcție de severitatea intoxicației, dozele sunt: 0,5-1 g/kg greutate corporală la fiecare 1-4 ore.
- Indicații:
 - Poate fi util la pacienții cu ingestia de carbamazepină, dapsonă, fenobarbital, chinină și teofilină.
 - Datele privind utilizarea în intoxicația cu digoxină, amitriptilină, salicilat și dextropropoxifen sunt insuficiente.

Dializă

- Peritoneul și hemodializa sunt utile în:
 - Intoxicație cu compuși solubili în apă cu greutate moleculară mică.
 - Toxină cu volum redus de distribuție.
 - Toxină cu legare scăzută de proteinele serice.
 - Toxina nu se leagă ireversibil de țesuturi.
- Dializa este utilă în intoxicațiile cu etanol, metanol, salicilați, teofilină, etilen glicol, fenobarbital și litiu.

Terapie specifică

- Dacă toxina poate fi identificată, administrați terapie specifică folosind antidoturi. Cu toate acestea, antidoturile sunt disponibile numai pentru câteva toxine .

Antidoturi

Antidoturi	Otravă
	Inhibitori de colinesteraza (organofosfati, carbamati) Organofosfati
	Opioide
	Agenti hipoglicemici
	Antidepresive triciclice
	Agenti care produc metaemoglobinemie
	Metanol, etilenglicol
	Mușcături de șarpe
	Fier
	Plumb, arsenic, mercur
	Duce
	Mercur, plumb, arsenic
	Plumb, mercur, arsenic
	Metanol, etilenglicol
	Paracetamol
	Benzodiazepine
	P-blocante, blocante ale canalelor de calciu
	Cianură
• Atropină	
• 2-PAM	
• Naloxonă	
• Dextroză	
• Bicarbonat de sodiu	
• Albastru de metilen	
• Etanol	
• Antivenina de șarpe	
• Deferioxamină	
• BAL (Dimercaprol)	
• CaNa ₂ EDTA (Edeat)	
• D-penicilamină	
• Acid 2,3-dimercapto-succinic	
• Fomepizol (4-MP)	
• N-acetilcisteină	
• Flumazenil	
• Glucagon	
• Trusa cu cianura	

Terapie de sprijin

- Întrucât antidoturile sunt disponibile doar pentru câteva toxine, tratamentul majorității cazurilor cu otrăvire este în mare parte favorabil.
- Scopul tratamentului de susținere este de a păstra funcțiile organelor vitale până când otrava este eliminată din organism și pacientul își revine funcțiile fiziologice normale.
- Prin urmare, sprijiniți funcțiile sistemului nervos central, ale sistemului cardiopulmonar și ale sistemului renal cu îngrijire adecvată pentru comă, convulsii, hipotensiune arterială, aritmii, hipoxie și insuficiență renală acută.
- Monitorizați îndeaproape starea fluidelor, electroliților și acido-bazei.

Î. Care sunt șerpii veninoși frecvent întâlniți în locul tău? Discutați despre manifestările clinice, diagnosticul și gestionarea mușcăturilor de șarpe.

Șerpii veninoși aparțin a cinci familii sau subfamilii.

Familial	Soiuri comune
• Elapidae	Cobre, kraits, mamba, șerpi corali
• Viperidae	Vipera lui Russell, <i>Echis carinatus</i> (vipera cu solzi de ferăstrău)
• Colubridae	Boomslangs, șerpi păsări
• Crotalidae	Vipera de groapă, vipera cu nasul cocoș, stăpân de tufiș Șerpi de mare

- În India, cele mai importante specii sunt cobra (*Naja naja*), krait comun (*Bungarus caeruleus*), vipera lui Russell , *E. carinatus* (vipera cu solzi de ferăstrău) și vipera cu nasul cocoș .

Veninuri de șarpe

- Veninurile sunt secretate de glandele salivare, iar ductul glandelor se deschide cu mult deasupra vârfului colților. Din acest motiv, este posibil ca un șarpe să nu poată injecta venin chiar și după ce a mușcat o victimă.
- Veninul unei anumite specii este de obicei predominant neurotoxic (de exemplu, cobra, krait și vipera lui Russell) sau necrozant și hematotoxic (de exemplu, vipera).
- Neurotoxinele Elapidae sunt absorbite rapid în sânge, în timp ce veninul de Viperidae este absorbit mai lent prin limfatice.
- Diverse componente ale veninurilor includ următoarele:
 - Enzimele pro-coagulante sunt un factor major în veninul de vipera. Acestea stimulează coagularea sângelui și consumul de fibrinogen ca rezultat al coagulării intravasculare diseminate (DIC) care are ca rezultat sânge incoagulabil.
 - Hemoragiile sunt metaloproteinaze de zinc care afectează căptușeala endotelială a vaselor de sânge provocând sângerare sistemică spontană.
 - Toxinele citolitice sau necrotice afectează membranele celulare, rezultând o permeabilitate crescută. Acest lucru duce la umflarea locală și cangrena părții mușcate.
 - Enzimele hemolitice și miolitice fosfolipaze A2 afectează membranele celulare, endoteliul, mușchii scheletici, nervii și globulele roșii.
 - Neurotoxinele presinaptice sau α -bungarotoxinele sunt fosfolipaze A2 care interferează cu eliberarea de acetilcolină. Aceste toxine sunt prezente în veninurile kraits și vipera lui Russell.
 - Neurotoxinele postsinaptice sau β -bungarotoxinele sunt polipeptide care concurează cu acetilcolina la joncțiunile neuromusculare producând paralizie asemănătoare curarului. Atât veninurile de cobra, cât și cele de krait au aceste toxine.

Manifestări clinice

Mușcături de Elapidae (cobre, kraits)

- În general, veninurile elapide sunt cel mai bine cunoscute pentru efectele lor neurotoxice.
- Durerea locală și umflarea sunt frecvente în mușcăturile de cobra. Mușcăturile de Krait sunt nedureroase și fără nicio umflare locală.
- Simptomele precoce sunt vărsături, dureri abdominale (în mușcătura de krait), „greutate” pleoapelor, vedere încețoșată, diplopie, parestezii în jurul gurii, hiperacuzie, dureri de cap, amețeli, vertij, hipersalivație, ochi roșii și „piană de gâscă”.
- Paralizia este mai întâi detectabilă ca ptoză și oftalmoplegie externă. Mai târziu, palatul, fălcile, limba, corzile vocale, mușchii gâtului și mușchii deglutiției devin paralizate.
- Insuficiența respiratorie poate fi precipitată de paralizia mușchilor intercostali și a diafragmei.
- Pacienții care „scuipa” prin scuiparea unor cobra pot dezvolta oftalmie cu venin.
- Mușcăturile de cobra pot produce, de asemenea, implicarea cardiovasculară producând hipotensiune arterială și modificări ECG.

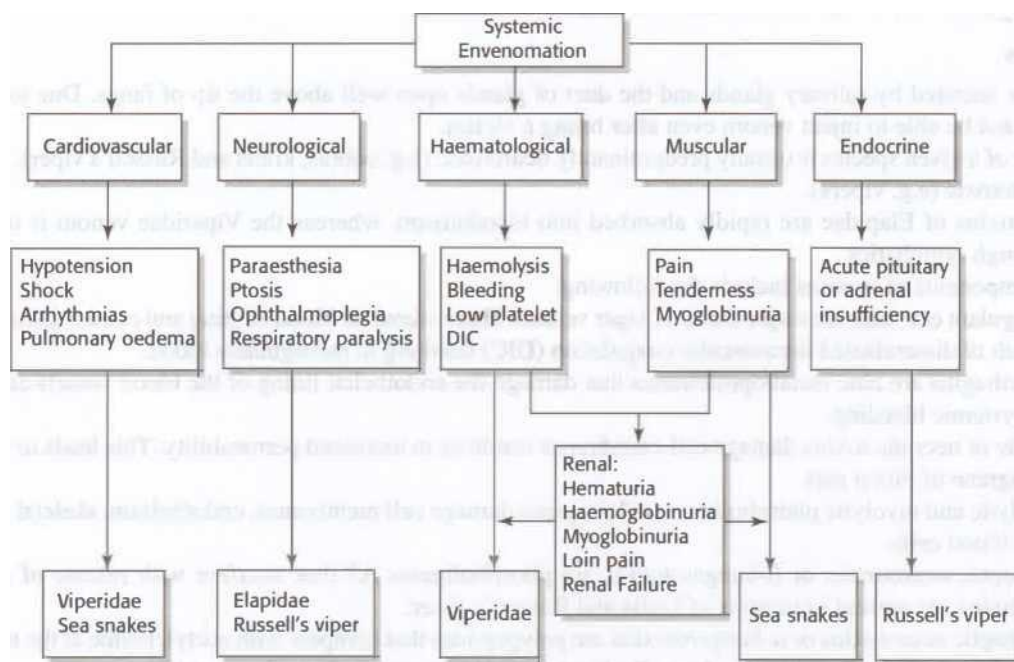
Mușcături de Viperidae (vipere)

- În general, veninurile de Viperidae sunt cel mai bine cunoscute pentru manifestările locale severe și efectele hematotoxice.
- Există umflare locală, care se extinde rapid și poate implica întregul membru și trunchiul adiacent.
- Vânățăile, veziculele și necroza sunt foarte frecvente. Necroza este deosebit de comună în cazul în care envenimarea are loc în compartimentele fasciale strânse, cum ar fi degetele și compartimentul tibial anterior.
- Anomaliile hemostatice sunt caracteristice. Acestea includ sângerări persistente de la locul puncției colților și locurilor de puncție venoasă. Sângerarea spontană este cel mai adesea detectată în șanțurile gingivale. În plus, pot apărea epistaxis, hematemeză, sângerare cutanată, hemoptizie și hemoragii subconjunctivale, retroperitoneale și intracraniene.
- Hipotensiunea arterială și șocul apar foarte frecvent.
- Afectarea miocardică directă este sugerată de ECG anormal sau de aritmii.

- Insuficiența renală acută poate să apară în cazul viperei lui Russell, viperei cu nasul cocoșat și a șarpelor de mare. De obicei, devine evident clinic la 7 zile. Diverse cauze includ șoc, mioglobinurie, sindrom hemolítico-uremic, efect toxic direct și hemoliză.
- Pe lângă caracteristicile locale și hemotoxice, vipera lui Russell produce și insuficiența renală și neuroparalizie. Poate apărea și insuficiența hipofizară acută.

Mușcături de *Hydrophidae* (șerpi de mare)

- Șerpii de mare produc miotoxicitate care produce dureri musculare, slăbiciune musculară și rhabdomioliză producând mioglobinurie. Afectarea cardiacă poate apărea din cauza eliberării de potasiu (hiperpotasemie) din mușchii necrozați.



Investigații

- Numărul total de leucocite care depășește 20.000/mm³ indică o envenimare severă.
- Anemia rezultă din sângerare și rar din hemoliză.
- Trombocitopenie la mușcăturile de viperă.
- Plasma roz și urina neagră indică hemoliză intravasculară.
- Urina trebuie examinată pentru eritrocite, celule roșii, proteine și mioglobină.
- Testul de coagulare a sângelui total de douăzeci de minute și testul de calitate a cheagurilor sunt utile. Sângele incoagulabil la 20 de minute indică o envenimare sistemică. Mărirea cheagului este aproximativ proporțională cu concentrația de fibrinogen.
- Timpul de protrombină din sânge integral sau plasmă și teste pentru detectarea produselor de degradare a fibrinei (FDP).
- Funcția renală trebuie evaluată prin ureea din sânge, creatinina serică și electroliți.
- Electrocardiograma poate arăta bradicardie sinusală, modificări ST-T și diferite grade de blocuri AV.
- Creatinfosfokinaza (CPK) este crescută în mușcăturile de șarpe de mare.
- Antigeni specifici de venin de șarpe pot fi detectați în aspirații ale rănilor și în fluidele corporale.

management

- Protocolul Indian Snake Bite oferă linii directoare privind gestionarea unui pacient cu mușcătură de șarpe.

Prim ajutor

- Urmați abordarea „Drept”.
 - Asigurați-l pe pacient.
 - Imobilizați membrul mușcat. Acest lucru reduce absorbția veninului.
 - Du-te la cel mai apropiat spital.
 - Spuneți medicului despre simptome.
- Aplicarea garouului este controversată. Poate fi utilizat în caz de mușcătură de cobra sau krait dacă facilitățile de administrare a antiveninului se află la mai mult de 30-60 de minute de locul în care pacientul a fost mușcat. Garouul ar trebui să fie

cel puțin 1-1,5 cm lățime. Ar trebui aplicat la 5-10 cm proximal de zona de umflare/mușcătură. Ar trebui să fie suficient de liber pentru a permite unui deget să treacă dedesubt fără nicio dificultate. Scopul este de a împiedica fluxul limfatic și nu fluxul sanguin. Cu toate acestea, poate fi dificil să identificați șarpele pe teren și, prin urmare, garoul nu este recomandat în protocolul indian.

- Incizia locală nu este recomandată.
- Nu aplicați gheață local pentru a calma durerea, deoarece poate deteriora nervii și vasele expuse.
- Nivelul de umflare trebuie marcat pe piele, la fiecare 15 minute.
- Dacă șarpele a fost ucis, mânuiți cu grijă șarpele mort, deoarece există riscul unei a doua mușcăături. Capetele de șarpe decapitate pot „mușca” până la 1 oră după moartea șarpelui din cauza acțiunii reflexe.

Tratament spitalicesc

- Menține circulația, căile respiratorii și respirația.
- Curățați locul mușcăturii și ridicați-l pentru a reduce edemul local.
- Trimite sânge pentru diverse investigații.
- Examinați pacientul pentru a căuta trăsături de otrăvire.
 - Amploarea umflăturii locale și a scurgerii locale de sânge.
 - Dovezi ale sindromului compartimental (tensionare locală, sensibilitate, absența pulsației și slăbiciune musculară).
 - Examinați pentru ganglioni limfatici măriți și sensibili care drenează membrul.
 - Verificați tensiunea arterială atât în decubit dorsal, cât și în poziție în picioare.
 - Evaluați ritmul pulsului și ritmul respirator.
 - Examinați pielea și membranele mucoase pentru orice semne de sângerare. Cea mai timpurie dovadă de sângerare poate fi sub formă de sângerare a gingiilor și, prin urmare, examinați întotdeauna cavitatea bucală.
 - Examinați sistemul nervos pentru orice semne de toxicitate.
 - Numărarea unei singure respirații poate fi utilizată pentru a evalua puterea mușchilor respiratori.

Tratament antivenin

- Indicațiile generale pentru antivenin sunt date în casetă.

Indicații pentru Antivenin

Semne de ovnir sistemică, după cum sunt indicate de:

- Conștiință afectată
- Neurotoxicitate
- Hipotensiune arterială și șoc, ECG anormal și alte dovezi ale disfuncției cardiovasculare
- Anomalii hemostatice, cum ar fi sângerare sistemică spontană și semne de coagulopatie
- rabdomioliză generalizată
- Dovezi de hemoliză intravasculară
- Dovezi de insuficiență renală, cum ar fi oligurie, uremie, creatininemie crescută, hiperkaliemie etc.

Semne de ovenimă locală care apar în primele 4 ore, după cum este indicat de:

- Umflare locală care implică mai mult de jumătate din membrul mușcat
- Formarea de vezicule și vânătași extinse
- Răspândirea rapidă a umflăturii locale
- Mărirea dureroasă a ganglionilor limfatici care drenează membrul mușcat

- Antiveninul monospecific (monovalent) este ideal dacă se cunoaște specia care mușcă. Cu toate acestea, nu este disponibil în India.
- Antiveninul polispecific (polivalent) disponibil în India este eficient împotriva celor patru soiuri comune de șerpi, adică cobra, krait, vipera lui Russell și vipera cu cântare. Este ineficient împotriva viperei cu nasul cocoș. Este preparat din cabaline hiperimunizate cu venin.
- Testul de sensibilitate a pielii nu este de încredere și, prin urmare, nu este recomandat.
- Se adaugă doza necesară de antivenin în soluție salină normală și perfuzia începe cu o rată de 1 ml/minut la început. Dacă nu are loc nicio reacție, cantitatea totală este în final utilizată rapid timp de 1 oră. Păstrați epinefrina încărcată pentru a trata orice reacție la antivenin.
- Doza este de 60-100 ml de venin anti-șarpe (ASV) și este aceeași atât pentru copii, cât și pentru adulți. În cazul mușcăturilor hemotoxice, este indicată o doză repetată de ASV dacă sângerarea continuă după 6 ore sau timpul de coagulare a întregului sânge este încă mai mare de 20 de minute. Acest lucru se datorează faptului că ficatul necesită 6 ore pentru a restabili factorii de coagulare și nu este necesar ASV suplimentar înainte de această perioadă. O a treia doză poate fi necesară după alte șase ore

în unele cazuri.

- Pentru caracteristicile neurotoxice, este indicată o doză repetată dacă caracteristicile neurologice persistă sau se agravează după 1-2 ore.
- Antiveninul poate provoca două tipuri de reacții, o reacție precoce (anafilactoidă) și o reacție tardivă (tip de boală a serului). Reacția precoce (anafilactoidă) se caracterizează prin mâncărime, urticarie, tuse, greață, vărsături, febră și tahicardie. Unii pot dezvolta anafilaxie sistemică cu hipotensiune arterială, bronhospasm și edem angioneurotic. Acesta se tratează cu adrenalina 0,5-1,0 ml subcutanat (poate fi repetat), maleat de clorfeniramină 10 mg intravenos și hidrocortizon 100 mg intravenos.

Colinergice

- Agenții colinergici sunt utilizați la pacienții cu caracteristici neurotoxice, în special mușcătura de cobra.
- Neostigmina în doză de 0,5 mg se administrează intravenos la fiecare 30 de minute până la 4 ore împreună cu atropină (pentru a reduce efectele colinergice ale neostigminei).

Terapie de sprijin

- Paralizia respiratorie trebuie tratată prin ventilație artificială.
- Hipotensiunea arterială și șocul trebuie tratate cu sânge integral proaspăt sau plasmă proaspătă congelată, dopamină și hidrocortizon.
- Oliguria și insuficiența renală trebuie tratate conservator, în lipsa cărora trebuie făcută dializă.
- Infecția locală trebuie prevenită prin antibiotice care acoperă organismele Gram-negative și anaerobii. Toți pacienții trebuie să primească profilaxie antitetanică.
- Într-o etapă ulterioară, unii pacienți pot necesita debridare chirurgicală, grefa de piele sau fasciotomie.
- Tulburările hemostatice trebuie tratate cu sânge integral proaspăt sau plasmă proaspătă congelată, crioprecipitate sau concentrate de trombocite.

NU se mușcă de șarpe

- Incizia locală și aspirația plăgii • Aplicarea de benzi de constricție strânse care împiedică fluxul arterial
- Aplicarea pachetelor de gheață și • Infiltrarea locală de antivenin permanganat de potasiu

Q. Explicați toxicitatea cauzată de înțepăturile de scorpion.

- Scorpionii otrăvitori din India includ scorpionul roșu (*Mesobuthus*) și scorpionul negru (*Palamnaeus*).
- Glandele din segmentul terminal al cozii produc venin care este injectat de un înțepăt.

Caracteristici clinice

- Majoritatea înțepăturilor sunt minore. Caracteristicile clinice ale otrăvirii se dezvoltă în 2-12 ore de la înțepătura de către un scorpion otrăvitor .

Caracteristici locale

- Înțepătura poate fi urmată de apariția unei dureri intense la nivelul locului în câteva minute. Adesea există o durere intensă cu palpare ușoară sau lovire peste locul („testul robinetului”). Durerea sau amorțeala pot radia în sus la extremitate.

Caracteristici sistemice

- Caracteristicile sistemice reflectă excitația simpatică, parasimpatică și neuromusculară.
- Caracteristicile inițiale se datorează hiperactivității colinergice tranzitorii. Aceasta produce neliniște, anxietate, vărsături, transpirație abundentă, salivă, senzație de îngroșare a limbii, disfație, bradicardie, hipotensiune și priapism.
- Acestea sunt urmate de hiperactivitate adrenergică susținută care duce la hipertensiune arterială, tahicardie, disconfort toracic, extremități reci și insuficiență miocardică. Hipertensiunea arterială apare în decurs de 6 ore de la înțepătură, în timp ce edemul pulmonar apare în 2-56 de ore după înțepare.
- În stadiile târzii se dezvoltă hipotensiune arterială și șoc.
- Pot fi prezente caracteristici electrocardiografice sugestive pentru miocardită.

management

- Analgezice ușoare pentru ameliorarea durerii.
- Vaccin antitetanos în funcție de starea imunitară a pacientului.
- Monitorizați ritmul cardiac, tulburările de conducere și saturația de oxigen.
- Dacă apar semne de insuficiență respiratorie, intubați pacientul.
- Corectarea deficitului de lichide; evitați cantitatea mare de lichide fără monitorizare adecvată din cauza riscului de edem pulmonar.

- Prazosin (0,25-0,5 mg la fiecare 4-6 ore) pentru controlul hipertensiunii arteriale. Este un antidot pentru intepaturile de scorpion. O alternativă este administrarea de nifedipină; cu toate acestea, trebuie evitată în prezența tahicardiei și a insuficienței cardiace congestive iminente.
- Infuzie de dopamină pentru hipotensiune arterială.
- Prazosin și furosemid pentru controlul edemului pulmonar asociat cu tensiune arterială normală sau crescută.
- Infuzia de glucoză-insulină poate fi benefică în envenimarea sistemică.
- Rolul seroterapiei (utilizarea antiveninului scorpionului) este controversat.

Q. Discutați despre manifestările clinice, diagnosticul și managementul intoxicației cu organofosfor și carbamat.

- Cea mai frecventă cauză de intoxicație acută în India.
- Compuși organofosforici comuni sunt malathion, parathion, diclorvos, diazinon și clorothion. Acești compuși inhibă ireversibil acetilcolinesteraza și provoacă acumularea de acetilcolină la sinapsele muscarinice și nicotinic.
- Insecticidele comune cu carbamat includ carbaril, aldicarb și propoxur. Acești compuși inhibă reversibil acetilcolinesteraza și provoacă acumularea de acetilcolină la neurosinapsele.

Caracteristici clinice

- Compuși organofosforici produc efecte muscarinice, nicotinic și SNC. Carbamații produc un tablou clinic similar, dar de durată mai scurtă și de ordin mai scăzut de toxicitate.

Manifestări muscarinice

- DUMBELS (consultați anterior).
- Greață, vărsături, dureri abdominale și incontinență fecală.
- Creșterea secrețiilor bronșice, tuse și ocazional edem pulmonar.
- Transpirație excesivă, salivă și lacrimare.
- Încețoșarea vederii și mioză.
- Creșterea frecvenței urinare și a incontinenței.
- Bradicardie, hipotensiune arterială și blocaje de conducere.

Manifestări nicotinic

- Tresașire, fasciculații, slăbiciune, efort respirator diminuat, hipertensiune arterială și tahicardie.

Manifestări ale SNC

- Anxietate, neliniște, tremor, convulsii, confuzie, slăbiciune și comă.

Sindromul intermediar

- Sindromul de paralizie musculară apare în decurs de 24-96 de ore după ingestia unui organofosfat și după tratamentul - sindromului colinergic acut.
- Slăbiciunea musculară afectează preponderent flexorii gâtului, mușchii proximali ai membrelor, cei irigați de nervii cranieni și mușchii respiratori.

Polineuropatie întârziată indusă de organofosfați (OPIDN)

- Crampe musculare la membrele inferioare, amorțeală distală și paretezii urmate de slăbiciune progresivă, depresie a reflexelor tendinoase profunde la membrele inferioare și, în cazuri severe, la membrele superioare.

Diagnostic

- Diagnosticul intoxicației cu organofosfor poate fi confirmat prin demonstrarea unei reduceri a activității colinesterazei în plasmă sau în celulele roșii din sânge, la mai puțin de 50% din normal.
- Cu carbamați, reducerea nivelului de colinesterază este rară din cauza reversibilității rapide a inhibiției.

management

Măsuri generale

- Scoateți pacientul de la locul expunerii și spălați pielea cu apă și săpun.
- În caz de ingestie, lavajul gastric trebuie făcut dacă pacientul se prezintă în prima oră de la ingestie.
- Cărbunele activat se administrează pe cale orală în doză de 1-2 g/kg greutate corporală.

- Îngrijirea meticuloasă a căilor respiratorii împreună cu oxigenarea este importantă. Dacă există insuficiență respiratorie, pacientul trebuie ventilat.
- Benzodiazepine pentru convulsii. De asemenea, reduc morbiditatea și mortalitatea chiar și în absența convulsiilor.

Măsuri specifice

Atropină

- Atropina este principalul antidot. Dacă evaluarea inițială relevă caracteristici colinergice semnificative (mioză, transpirație excesivă, intrare slabă a aerului din cauza bronhoreei și bronhospasmului, bradicardie și hipotensiune arterială), atunci este necesară atropina.
- Atropina se administrează în doză de 1 - 8 - 3 - 0 mg intravenos. La cinci minute după administrarea de atropină, verificați cei cinci markeri ai intoxicației colinergice. Este necesară o îmbunătățire uniformă a majorității celor cinci parametri și nu îmbunătățirea doar a unuia.
- Dacă după 5 minute nu a avut loc o îmbunătățire consistentă a celor cinci parametri, atunci este necesară mai multă atropină. Dublați doza de atropină de fiecare dată și continuați să dublați de fiecare dată când nu există un răspuns adecvat.
- Obiectivele țintă pentru terapia cu atropină (atropinizare) sunt: torace clar la auscultare, fără șuierături, frecvența cardiacă > 80 bătăi/minut, pupilele nu se mai identifică, axilele uscate și tensiunea arterială sistolică > 90 mmHg. Numai dimensiunea pupilei și ritmul cardiac nu trebuie folosite ca puncte finale.
- Odată atropinizat, se instalează o perfuzie de atropină la o doză orară de 10-20% din doza totală de atropină administrată inițial. Examinați la fiecare 15 minute pentru a vedea dacă rata de perfuzie cu atropină este adecvată. Dacă este necesar, pot fi administrate boluse suplimentare.

Pralidoxima (2-PAM)

- Pralidoxima (2-PAM) este un reactivator al colinesterazei. Este eficient pentru caracteristicile nicotinic și muscarinice ale toxicității.
- Doza uzuală este de 30 mg/kg inițial timp de 20 de minute, urmată de o perfuzie constantă la 9 mg/kg/oră. De obicei, se continuă timp de 12-24 de ore după ce atropina nu mai este necesară.
- Rolul PAM în intoxicația cu carbamat este controversat. Ar trebui evitat în ingestia de carbaril. Poate fi utilizat în intoxicații severe cu carbamat sau la cei care prezintă după ingestia unui inhibitor de colinesterază necunoscut.

Î. Descrieți toxicitatea cauzată de otrăvirea cu fosfură de aluminiu.

- Fosfura de aluminiu (ALP), un fumigant solid utilizat pe scară largă ca conservant pentru cereale, a fost principala cauză a intoxicațiilor suicidare în nordul Indiei în ultimul deceniu.

Mecanismul de toxicitate

- După ingerare, fosfina este eliberată în stomac, care este absorbită în circulație.
- Fosfina este o otrăvă protoplasmatică care inhibă diverse enzime și sinteza proteinelor. Este un inhibitor puternic al enzimei lanțului respirator care produce hipoxie celulară pe scară largă datorită inhibării citocrom oxidazei.
- Inhibarea citocrom oxidazei are ca rezultat generarea de radicali liberi de oxigen sau superoxid care stimulează superoxid dismutaza.

Caracteristici clinice

- Doza fatală a unei granule neexpuse de ALP este de 150-500 mg.
- Manifestările clinice se dezvoltă în 30 de minute de la ingestie.
- Caracteristicile inițiale includ arsuri retrosternale, disconfort epigastric și vărsături și diaree recurente. Există un miros de pește din respirație.
- În următoarele 6-8 ore, pacienții dezvoltă caracteristici sistemice, cel mai proeminent legate de sistemele cardiovasculare și respirator.

Caracteristici cardiovasculare

- Caracteristicile cardiovasculare importante sunt hipotensiunea arterială, șocul, tahicardia sau bradicardia și aritmiile.
- Șocul apare din cauza cardiotoxicității, vărsăturilor recurente și leziunilor vasculare pe scară largă.
- Câțiva pacienți pot dezvolta insuficiență cardiacă congestivă din cauza depresiei miocardice.
- Modificările ECG includ aritmii, blocuri de conducere intraventriculară, deprimarea ST și inversarea T, supradenivelarea ST și diverse blocuri.

Caracteristici respiratorii

- Caracteristicile respiratorii includ tuse, dispnee, cianoză, edem pulmonar și SDRA care apar de obicei după 6-36 de ore de la

ingestie.

Caracteristici metabolice

- Hipo- sau hipermagneziemia și acidoza metabolică sunt frecvente.

Diverse

- Alte caracteristici includ afectarea ficatului indicată de transaminaze și bilirubină crescute, insuficiență renală și pericardită.

Diagnostic

- Diagnosticul intoxicației cu ALP se face prin caracteristicile tipice ale otrăvirii, împreună cu mirosul de pește în respirație și vărsături.
- Confirmarea se poate face prin testul cu nitrat de argint pe lichid de lavaj sau pe respirație.

management

- Dacă pacientul se prezintă devreme după ingerarea ALP, efectuați un lavaj gastric folosind permanganat de potasiu în diluție 1: 10.000. oxidează fosfina la fosfați netoxici.
- Cărbunele activat absoarbe și fosfina.
- Ventilația adecvată și debitul de urină ajută la menținerea excreției adecvate a fosfinei.
- Îngrijirea de susținere este cel mai important pas în management.
 - Monitorizați presiunea venoasă centrală și, dacă este posibil, presiunea în pană arterială pulmonară.
 - Infuzați volume mari de soluție salină pentru a menține presiunea sistolică peste 90 mmHg. În primele ore pot fi necesari patru până la șase litri de soluție salină.
 - Infuzați intravenos în doze mari de bicarbonat pentru a corecta acidoza care este destul de severă în majoritatea cazurilor.
 - Inițiați norepinefrină sau dopamină dacă tensiunea arterială nu este menținută cu soluție salină.
 - Dacă este necesar, adăugați dobutamina.
- Rolul sulfatului de magneziu în reducerea toxicității fosfinei rămâne controversat, dar majoritatea clinicienilor îl folosesc.

Î. Explicați otrăvirea cu barbiturice.

- Barbituricele sunt clasificate în barbiturice cu acțiune lungă și barbiturice cu acțiune scurtă. Fenobarbitalul, un barbituric cu acțiune prelungită, a fost implicat în mod obișnuit în încercările de suicid în perioada 1960-1980. Cu toate acestea, este neobișnuit în prezent. Este un acid slab.

Caracteristici clinice

- În cazul supradozajului mare, există o depresie a SNC variind de la letargie la comă, hipotensiune arterială, edem pulmonar și stop cardiac. În plus, provoacă hipotermie și depresie ventilatorie. Pupilele sunt de obicei strânse, dar se pot dilata în fazele terminale. Leziunile cutanate buloase pot fi observate la supradozaj sever.
- În cazul fenobarbitalului, semnele de toxicitate apar de obicei atunci când concentrația serică depășește 4 mg/dL.

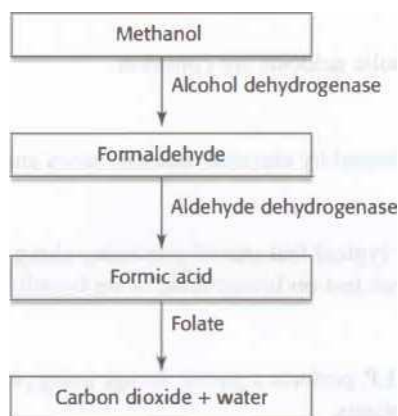
management

- Decontaminarea gastrointestinală promptă trebuie făcută prin lavaj. Administrarea orală repetată de cărbune activat 2-4 ore este foarte eficientă.
- Măsuri generale cu accent deosebit pe suportul respirator și cardiovascular și corectarea dereglărilor de temperatură și electroliți.
- Alcalinizarea urinei (fără diureză) este eficientă în intoxicația cu fenobarbital. Îmbunătățește excreția renală a fenobarbitalului.
- Hemodializa este eficientă în îndepărtarea barbituricelor cu acțiune prelungită, în special a fenobarbitalului. Este rezervat pacienților în stare de ebrietate severă cu niveluri sanguine mari, care depășesc 10-15 mg/dL.

Î. Scrieți o scurtă notă despre toxicitatea cauzată de otrăvirea cu metanol.

- Acest lucru se întâmplă atunci când se consumă alcool industrial (metilat) sau când aprovizionarea cu alcool este alterată cu alcool metilic.
- Metanolul este un deprimant ușor al SNC.
- Metanolul ca atare nu este un agent toxic. Cu toate acestea, metaboliții săi - formaldehida și acidul formic - sunt responsabili de toxicitatea acestuia.
- Enzima responsabilă pentru conversia metanolului în formaldehidă este alcool dehidrogenaza, în timp ce aldehida - dehidrogenaza, formaldehida dehidrogenaza și alte enzime transformă formaldehida în acid formic.
- Oxidarea metanolului este mult mai lentă decât cea a etanolului. În prezența atât a etanolului, cât și a metanolului, primul este

metabolizat de preferință de alcool dehidrogenază, rezultând o toxicitate redusă a metanolului.



Caracteristici clinice

- Manifestările precoce sunt cauzate de metanol, iar manifestările târzii sunt datorate metabolitului metanolului acid formic.
- Metanolul produce greață, vărsături, dureri abdominale, cefalee, vertij, confuzie, obtuzia, convulsii și comă.
- Manifestările tardive ale acidului formic sunt acidoza metabolică și leziunea retiniană. Manifestările oftalmologice includ tulburări și scăderea vederii, pete de dans și clipire, pupile dilatate sau fixate, hiperemie a discului optic, edem retinian și orbire.
- Alte manifestări sunt respirația rapidă datorată acidozei metabolice, depresiei miocardice, bradicardiei, șocului și anuriei.
- O complicație neobișnuită este necroza putaarninală, care se prezintă cu rigiditate, tremor, fețe mascate și vorbire monotonă.

Diagnostic

- Diagnosticul este confirmat prin măsurarea nivelului de metanol seric, care este de obicei mai mare de 20 mg/dL.
- Acidoza formică derivată din metanol poate fi confirmată de un decalaj anionic mare, bicarbonat seric scăzut și niveluri crescute de formiat seric.
- Decalajul de osmolol este crescut din cauza metanolului.

management

- Decontaminarea gastrointestinală în stadii incipiente.
- Corectarea acidozei sistemice cu bicarbonat de sodiu.
- Terapia cu etanol este indicată la pacienții cu simptome vizuale sau nivel de metanol care depășește 20-30 mg/dL. Etanolul inhibă competitiv alcool dehidrogenaza care reduce conversia metanolului în acid formic.
- Hemodializa este indicată la pacienții cu nivel de metanol care depășește 50 mg/dL, pentru cei cu semne vizuale și pentru cei cu acidoză metabolică care nu răspunde la bicarbonat.
- Un alt antidot puternic al intoxicației cu metanol este 4-metilpirazolul sau fomepizolul. Este un inhibitor direct, puternic al alcool-dehidrogenazei și, prin urmare, poate fi mai eficient decât etanolul, care este un antagonist competitiv.
- Acidul folinic (leucovorin) se administrează în plus față de etanol sau 4-metilpirazol. Acționează prin creșterea ratei de degradare a acidului formic la dioxid de carbon.

Î. Ce este otrăvirea cu salicilat? Explicați gestionarea acestuia.

- În general, adulții sunt mai puțin vulnerabili la efectele toxice ale salicilaților decât copiii. La adulți, nivelul plasmatic de salicilat peste 50 mg/dL indică otrăvire moderată până la severă.
- Uleiul de Wintergreen este extras din frunzele unei mici ierburi veșnic verzi. Planta are boabe în formă de cireș. Frunzele conțin o concentrație foarte mare de salicilat de metil care este un precursor al aspirinei. Wintergreen nu trebuie NICIODATĂ ingerat și utilizat numai local în diluții de 25% sau mai puțin pentru a limita absorbția transdermică.

Caracteristici clinice

- Cele mai timpurii semne și simptome ale toxicității salicilaților se dezvoltă în decurs de 1 până la 2 ore de la ingestie și includ greață, vărsături, transpirație și tinitus.

- Acestea sunt urmate de caracteristici precece ale SNC, cum ar fi tahipneea, hiperactivitatea, agitația, delirul și halucinațiile.
- Ulterior pacientul poate dezvolta comă, convulsii și edem pulmonar.
- Alcaloza respiratorie inițială este urmată ulterior de acidoză metabolică. Acidoza marcată este considerată o caracteristică foarte gravă, deoarece poate anunța stop respirator sau cardiac brusc.
- O creștere semnificativă a temperaturii corpului indică o toxicitate severă.
- Dezvoltarea acidozei respiratorii indică SDRA.
- Otrăvirea acută produce, de asemenea, simptome gastrointestinale, iar nivelul sângelui se corelează cu toxicitatea.
- În otrăvirea cronică, caracteristicile gastrointestinale sunt foarte severe, în timp ce caracteristicile SNC, inclusiv tinitusul, sunt proeminente. Nivelurile din sânge nu se corelează cu simptomele intoxicației cronice.
- Hipoglicemia și hipokaliemia sunt frecvente. Hipokaliemia apare din cauza deplasării intracelulare produse de alcaloza respiratorie, precum și din cauza excreției renale crescute de potasiu. Prin urmare, verificați glucoza și potasiul.

management

- Măsuri generale, inclusiv lavaj gastric și cărbune activat.
- Menține volumul intravascular prin fluide intravenoase.
- Alcalinizarea urinei în intoxicații moderate sau severe.
- Corectarea hipoglicemiei și hipokaliemiei.
- Dializa peritoneală sau hemodializa pot fi necesare în cazuri severe.

Î. Descrieți toxicitatea cauzată de otrăvirea cu ciuperci.

- Dintre numeroasele tipuri de ciuperci, doar un număr mic sunt otrăvitoare. În general, otrăvirea cu ciuperci care debutează în decurs de 3 ore de la ingestie nu este probabil să implice o ciupercă mortală.
- Majoritatea deceselor cauzate de otrăvirea cu ciuperci rezultă din ingestia de *Amanitaphalloides* („calota de moarte”). Conține două tipuri de toxine, ambele sunt stabile la căldură și supraviețuiesc gătirii:
 1. "Fallotoxine" care provoacă gastroenterită severă în 6-12 ore de la ingestie.
 2. "Amatoxinele" care provoacă leziuni tubulare hepatice și renale întârziate.

management

- Ciuperca consumată ar trebui identificată, în mod ideal, de către un expert.
- Toxine au fost găsite în aspiratul duodenal până la 36 de ore după ingestie. Prin urmare, un lavaj gastric poate fi efectuat chiar și în fazele târzii de otrăvire. Doze repetate de cărbune activat sunt utile.
- Tratatamentul inițial constă în menținerea echilibrului hidric și electrolitic.
- Valoarea acidului tioctic, o coenzimă din ciclul Krebs, este îndoelnică.
- Penicilina și silimarina inhibă captarea amatoxinei de către hepatocite și utilizarea lor a fost asociată cu morbiditate și mortalitate redusă.
- În caz contrar, managementul este de susținere și include tratamentul insuficienței hepatice și renale.

Î. Discutați caracteristicile clinice, caracteristicile de laborator și tratamentul în caz de otrăvire cu oleandru.

- Ingestia de oleandru galben (*Thevetia peruviana*) este toxică.
- Planta Oleander conține glicozide care seamănă cu digitoxina, o glicozidă cardiacă. Acestea includ vetinele A și B și neriifolin.
- Toate părțile conțin toxina, dar cantitatea maximă este în semințe.

Caracteristici clinice

- Simptomele otrăvirii încep în general în 2-3 ore de la ingestie.
- Irritația gastrointestinală produce greață, vărsături, diaree și dureri abdominale.
- Alte caracteristici includ amețeli, dilatarea pupilară, furnicături și amorțeală, neliniște, bradicardie, aritmii, hipotensiune arterială, toxicitate la nivelul sistemului nervos și crampe abdominale.
- Caracteristicile electrocardiografice sunt bradicardia sinusală, blocurile AV, deprimarea segmentului ST, inversarea undelor T, disociere AV, ectopice ventriculare și, în cazuri severe, tahicardie și fibrilație ventriculară.

Caracteristici de laborator

- Hiperkaliemie și acidoză.
- Estimarea digoxinei folosind radioimunotest (reactivitatea încrucișată a glicozidelor de oleandru cu digoxină).

Tratament

- Corectarea tulburărilor fluide, electrolitice și acido-bazice.
- Golirea gastrică.
- Doza repetată de cărbune activat.
- Atropină și stimulare pentru aritmiile legate de bradicardie.
- Lidocaina pentru tahiaritmii ventriculare.
- Fragmente de anticorp Fab specifice digoxinei în otrăvirea cu oleandru care pune viața în pericol.

Q. Scrieți pe scurt despre intoxicația cu datura, explicând caracteristicile clinice și managementul.

- *Datura stramonium* (sămânța Jirson) produce sindromul anticolinergic.
- Toate părțile acestei plante sunt otrăvitoare, dar semințele și fructele sunt cele mai toxice.
- Cel mai popular mod de otrăvire este amestecarea semințelor în dulciuri și oferirea altora în scopul furtului.
- Agenții toxici activi includ atropina și scopolamina.
- Afropina și compușii înrudiți blochează acetilcolina la nivelul receptorilor sinapselor postganglionare ale nervilor colinergici.

Caracteristici clinice

- Simptomele de toxicitate apar de obicei în 30 de minute de la ingestie și durează 2⁴-48 de ore.
- În mod clasic, pe lângă manifestarea tahicardiei, trăsăturile sunt descrise ca „fierbinte ca un iepure” (vasodilatație cutanată), „oarbă ca un liliac” (paralizia mușchilor ciliari, midriaza), „uscat ca un os” (anhidroza, uscăciune a gurii, retenție urinară, scăderea motilității intestinului), „roșu ca sfecla” și „fluxare cutanată” (**excitare SNC**, agitație, delir, halucinații).
- Pupilele sunt dilatate.
- În cazurile fatale, apar stupoare, comă și convulsii. Moartea apare din cauza paraliziei respiratorii sau colapsului cardiovascular.

management

- Lavaj gastric și susținerea diferitelor organe vitale.
- Cărbunele activat este util, deoarece absoarbe alcaloizii.
- Cateterismul urinar.
- Controlul hipertermiei.
- Benzodiazepinele sunt eficiente în tratamentul agitației.
- Rolul fizostigminei, un inhibitor al colinesterazei, este controversat.

Î. Care sunt agenții chimici și biologici obișnuiți utilizați în terorism. Produse chimice comune care pot fi utilizate în terorism

Asfixiante Sânge <ul style="list-style-type: none"> • Cianură de hidrogen • Hidrogen sulfurat Sufocare <ul style="list-style-type: none"> • Fosgen • Clor • Dioxid de sulf • Dioxid de azot 	Vesicanții <ul style="list-style-type: none"> • Gaz muștar • Lewisit Agenti nervosi <ul style="list-style-type: none"> • Tabun • Sarin • Soman • VX Gaze lacrimogene <ul style="list-style-type: none"> • 2-clor-1-feniletanonă
---	---

Agenți biologici comuni care pot fi utilizați în terorism

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Antrax • Variola • Ciuma | <ul style="list-style-type: none"> • Tularemie • Botulism • Febre <i>hemoragice</i> |
|--|--|

virale

Î. Care sunt indiciile terorismului chimic și biologic?**Indicii pentru terorismul chimic**

- Orice creștere neobișnuită a numărului de persoane care solicită îngrijire, în special cu simptome respiratorii, neurologice, dermatologice sau gastrointestinale
- Orice grupare de simptome sau distribuție neobișnuită de vârstă (de exemplu, expunerea la substanțe chimice la copii)
- Orice grupare neobișnuită de pacienți în timp sau locație (de exemplu, persoane care au participat la același eveniment public; metrouri)
- Locul de eliberare nu este în concordanță cu utilizarea unei substanțe chimice
- Impact simultan asupra populațiilor umane, animale și vegetale
- Salvatorii neprotejați devin ei înșiși victime

Indicii pentru bioterorism

- Caz unic de boală cauzată de un agent neobișnuit (de exemplu variola, antraxul inhalatoriu sau cutanat, ciuma pneumonică)
- Număr mare de persoane cu boli similare
- Număr mare de persoane cu decese inexplicabile
- Morbiditate și mortalitate ridicate în asociere cu o boală comună
- Eșecul pacienților cu o boală comună de a răspunde la terapia obișnuită
- Tulpina neobișnuită, atipică sau modificată genetic a unui agent
- Agent rezistent la majoritatea antibioticelor
- Boală cu o distribuție geografică neobișnuită
- Creșterea bruscă a apariției unei boli, altfel stabilă (de exemplu ciuma, tularemie)
- Transmiterea bolilor atipice prin aerosoli sau apă
- Boală neobișnuită care afectează o populație mare
- Model neobișnuit de moarte sau boală în rândul animalelor
- Grupuri simultane de boli similare în zone necontigue

Î. Cum veți recunoaște și tratați pacienții expuși unui atac terorist chimic?

Agent	Mechanism of toxicity	Clinical features	Examples	Management
• Nerve agents	• Inactivate acetylcholin-esterase (ACh) enzyme, causing muscarinic, nicotinic and CNS effects	<ul style="list-style-type: none"> • Mild to moderate toxicity <ul style="list-style-type: none"> • Miosis • Blurred vision • Rhinorrhoea • Headache • Sweating • Vomiting, diarrhoea • Muscle fasciculations • Severe toxicity <ul style="list-style-type: none"> • Additional features include seizures and loss of consciousness 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarin • Soman • Tabun • vx 	<ul style="list-style-type: none"> • Decontamination • Suction and oxygen • Atropine <ul style="list-style-type: none"> • Reverses muscarinic features • 2 mg IV; repeat every 5 minutes, titrate until effective • IM in the field • Pralidoxime (2-PAM) <ul style="list-style-type: none"> • Re-activates ACh • Reverses nicotinic and muscarinic features • 600-1800 mg IM or 1-2 g IV over 20-30 minutes • Repeated doses as required • Diazepam to prevent/control seizures

Mecanismul de

Toxicitatea	agentului	Caracteristici clinice	Exemple Management	
• Asfixiante				
o. Sânge asfixia-furnici	• Leagă cu fier în citocrom a ₃ prevenind intracelular oxigen utilizare	<ul style="list-style-type: none">• Ușoară până la moderată toxicitate• Amețeală• Palpitații• Amețeli• Greață, vărsături• Dureri de cap• Creșterea ratei și adâncimea respirației (hiperventilație)• Somnolență• Acidoza metabolică• Hipotensiune• Culoarea pielii „roz”. <ul style="list-style-type: none">• Toxicitate severă• Pierderea imediată a conștiință, convulsii și moarte în 1-15 minute	<ul style="list-style-type: none">•hidrogen cyanidă• hidrogen sulfide	<ul style="list-style-type: none">•100% oxigen pe față masca•Intubație cu 100% FiO2 dacă este indicat•Nitritul de amidon prin inhalare, 1 fiolă fiecare 5 minute•Nitrit de sodiu (300 mg IV peste 5-10 minute)•Tiosulfat de sodiu (12,5 g IV)
b. Sufocare agenți	• Acizi sau formatori de agenți care reacționează cu citoplasmatic proteine și distrug celula structura	<ul style="list-style-type: none">• Dificultăți de respirație• Strângerea în piept• respirație șuierătoare• Spasm laringian• Mucoase și dermice iritație• Edem pulmonar• SDRA	<ul style="list-style-type: none">•Chlorină•fosgena•cloropiricrin•nitrogen dioxid <ul style="list-style-type: none">•Dioxid de sulf	<ul style="list-style-type: none">•Managementul de secreții• Oxigen•Steroizi în doze mari controversat)•Tratarea edemului pulmonar cu PEEP* de menținut PO2 peste 60 mmHg
c. Vesicanții sau blister agenți	<ul style="list-style-type: none">• Muștar: ma formează tabolită că lega de enzime, proteine și alte celulare componente• Levizită: Se leagă de tiol grupuri în multe enzime• Fosgen oximă: mecanism necunoscut, dar acțiune corozivă ca acizii puternici	<ul style="list-style-type: none">• Arsură, mâncărime sau piele roșie• ruperea proeminentă și arderea ochilor• Dificultăți de respirație• Greață, vărsături• Eritem cutanat și vezicule• Ochi lacrimați, umflați• Slough căilor aeriene ing cu pulmonare edem	<ul style="list-style-type: none">• Muștar• Levizită• fosgena oximă	<ul style="list-style-type: none">•Muștar și fosgen oxima nu are specific antidoturi• Pentru lewisite, britanic anti-Lewisite (BAL sau dimercaprol) IM• Terapie cu arsuri termice• Îngrijire de susținere

* Presiune finală de expirare pozitivă

Î. Cum se menține temperatura corpului?

- Temperatura corpului sau temperatura centrală depinde de echilibrul dintre producția de căldură și pierderea de căldură.
- Generarea de căldură are loc datorită diferitelor procese metabolice exoterme și absorbției căldurii din mediu. Mușchii sunt importanți în producerea de căldură, iar frisonul poate crește producția de căldură de mai multe ori.
- Pierderea de căldură din corp are loc în mai multe moduri, inclusiv prin convecție și radiație. Varierea cantității de flux de sânge prin capilarele pielii ajută la controlul pierderii de căldură din piele. Când căldura trebuie conservată, stimularea simpatică duce la vasoconstricție care reduce transferul de căldură de la corp la piele. Evaporarea transpirației este o metodă importantă de pierdere a căldurii.
- Controlul final al temperaturii corpului este realizat de centrii hipotalamici care controlează pierderea și producția de căldură. O creștere a temperaturii centrale inițiază mecanisme de pierdere a căldurii, în timp ce o scădere a temperaturii activează producția de căldură și conservarea căldurii.
- Acest lucru ajută la menținerea temperaturii normale a corpului între 97 și 99 ° F (36,1 și 37,2 ° C).

Î. Discutați despre diferite boli legate de căldură.

- Temperaturile ridicate ale mediului pot duce la sindroame de căldură care includ crampe de căldură, edem de căldură, epuizare termică, leziuni provocate de căldură și insolație.
- Aceste sindroame apar în principal la temperaturi ridicate ale mediului (>32°C sau 90°F) și la umiditate relativă ridicată.

Factori predispozanți pentru boli legate de căldură

Factorii de mediu

- Temperatură ridicată
- Umiditate relativă ridicată

Droguri/toxine

- Agenți anticolinergici
- Fenotiazine
- Antidepresive ciclice
- Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)
- Dietilamina acidului lisergic (LSD)
- Amfetamina
- Intoxicație cu litiu
- Diuretice
- Cocaină
- Antihistaminice
- p-blocante

Vârstă

- Sugarii
- Pacienți vârstnici

Ocupație

- Alhleles
- Muncitori
- Personalul militar

Diverse

- Utilizarea alcoolului
- Boli mintale
- Îmbrăcăminte grea
- Hipertiroidismul

Crampe de căldură

- Cele mai multe tulburări benigne de căldură, în general asociate cu o activitate fizică intensă.
- Patogenie: nu este necesară expunerea directă la soare.
 - Pierderea de sodiu în transpirație cuplată cu înlocuirea inadecvată a sodiului duce la hiponatremie despre care se crede că produce crampe prin interferența cu relaxarea musculară dependentă de calciu.
 - Hiperventilația care produce alcaloză respiratorie și hipokaliemie ușoară poate fi un factor contributiv.

■ Caracteristici clinice:

- Pacienții se plâng de spasme dureroase ale mușchilor scheletici, atât a extremităților, cât și a abdomenului.
- De obicei, crampele apar la nivelul mușchilor care au fost supuși unui exercițiu excesiv. Temperatura corpului nu crește, iar transpirația este normală sau excesivă.
- Studii de laborator:
 - Hiponatremie ușoară, hipokaliemie și alcaloză respiratorie.

■ Tratament :

- Odihnește-te într-un mediu răcoros.
- Înlocuirea sodiului, potasiului și apei.
- Evitați masajul membrelor implicate, deoarece generează căldură.
- Prevenire:
 - Ingestia liberală de sodiu și apă.

Edem de căldură

- Se manifestă prin umflarea gleznei și a încheieturii mâinii care apare în primele zile de expunere la căldură. Poate fi picking la câțiva pacienți.
- Edemul se rezolvă în câteva zile de la aclimatizare.

Epuizare de căldură

- Epuizarea termică este frecventă la pacienții vârstnici și apare din cauza pierderilor de lichide și electroliți cuplate cu înlocuirea inadecvată.
- *Caracteristici clinice:*
 - Se caracterizează prin slăbiciune, anxietate, oboseală, vertij, sete, anorexie, greață, vărsături, cefalee, leșin, hiperventilație, incoordonare musculară, agitație și confuzie.
 - Pielea este rece și umedă, pupilele sunt dilatate, pulsul este rapid, tensiunea arterială este scăzută și temperatura corpului este normală sau ușor crescută.
 - Granița dintre epuizarea termică și insolația este nedefinită; de obicei, absența semnelor și simptomelor de afectare severă a SNC și temperatura centrală sub 39 ° C diferențiază între cele două.
 - Transaminazele hepatice sunt normale în epuizarea termică.
- *Tratament:*
 - Pacientul trebuie mutat într-o zonă răcoroasă și să i se administreze sare și apă.
 - Dacă este prezentă o depleție severă de volum, se administrează fluide intravenoase.
 - Dacă temperatura este semnificativ crescută, trebuie instituit tratamentul insolației.

Leziuni provocate de căldură

- Apare la persoanele care exercită în mediu cald și umed. Este obișnuit la alergătorii de cursă lungă care aleargă fără hidratare și aclimatizare adecvată.
- *Caracteristici clinice:*
 - Această tulburare se caracterizează prin dureri de cap, piloerecție, frisoane, hiperventilație, greață, vărsături, incoordonare musculară și vorbire incoerentă.
 - Pacienții transpiră liber și temperatura corpului este ridicată, dar de obicei nu la fel de ridicată ca cea observată la insolația.
 - Unii pacienți pot dezvolta pierderea conștienței.
 - Examenul arată un pacient diaforetic cu tahicardie și hipotensiune arterială.
- *Caracteristicile laboratorului:*
 - Hipernatremie, enzime hepatice și musculare anormale, hipocalcemie, hipofosfatemie și hipoglicemie.
 - Unii pacienți dezvoltă, de asemenea, trombocitopenie, coagulare intravasculară diseminată și rabdomioliză.
- *Tratament:*
 - Pacientul trebuie plasat într-un loc răcoros acoperit cu cearșafuri umede reci, astfel încât temperatura să scadă sub 100,4 °F (38 °C).
 - Masajul extremităților este util în creșterea fluxului de sânge de la miez la periferie.
 - Infuzați dextroză 5% în soluție salină N/2.

Insolație

- Insolația este o adevărată urgență medicală care se caracterizează prin hipertermie și simptome neurologice.
- Insolația este de două tipuri: de efort (creșterea producției de căldură endogene) și clasic (afectarea disipării căldurii).
- *prin efort:*
 - Apare la indivizi sănătoși, tineri, de obicei în perioada de aclimatizare care exercită în mediu cald. Pacienții tipici sunt sportivi și recruții militari.
 - Pacientul dezvoltă hipertermie și pierderea cunoștinței.
 - Pacientul transpiră liber.
 - Complicațiile includ DIC, rabdomioliză, insuficiență renală și acidoză lactică.
- *Insolație clasică:*
 - Apare mai des la persoanele în vârstă cu condiții predispozitive subiacente pe vreme caldă. Aceste condiții afectează termoreglarea, împiedică îndepărtarea dintr-un mediu fierbinte sau interferează cu accesul la hidratare sau încercările de răcire. Exemplele comune includ bolile cardiovasculare, tulburările neurologice sau psihiatrice, obezitatea, dizabilitățile fizice, vârsta extremă, consumul de alcool sau cocaină și consumul de medicamente precum agenți anticolinergici sau diuretice.
 - Unele persoane dezvoltă inconștiență fără trăsături premonitoare.

- Alții pot avea dureri de cap, hiperventilație, vertij, leșin, confuzie și suferință abdominală înainte de a-și pierde cunoștința.
- Examinarea arată hipertermie cu o temperatură mai mare de 106°F (41,1 °C) și, în unele cazuri, poate ajunge până la 112 °F (44,3°C).
- Majoritatea pacienților nu transpiră și pielea este uscată.
- Alte caracteristici includ tahicardie, aritmii cardiace, tensiune arterială scăzută, respirație rapidă, mușchi flaczi, scăderea reflexelor tendinoase profunde și letargie, stupoare sau comă, în funcție de severitate.
- Pupilele pot fi fixate și dilatate.
- Complicațiile sub formă de acidoză lactică, DIC, rabdomioliză și insuficiență renală sunt mai puțin frecvente în comparație cu insolația prin efort.
- Investigațiile de laborator arată leucocitoză, proteinurie, urée sanguină crescută, alcaloză respiratorie urmată de acidoză metabolică (acidoză lactică), normo- sau hipo-kaliemie, hipocalcemie, hipofosfatemie, modificări ale undei ST-T în ECG, trombocitopenie, coagulopatie și DIC.

Tratament

- Menținerea căilor respiratorii, a respirației și a circulației.
- Măsurarea temperaturii rectale.
- linie IV și administrare de oxigen.
- Sânge pentru diverse investigații.
- Pacientul trebuie dezbrăcat complet.
- Aplicarea gheții pe părțile laterale ale trunchiului, axilelor și inghinelor.
- Trunchiul și gâtul trebuie masate astfel încât să se reducă vasoconstricția.
- Răcirea prin evaporare implică îndepărtarea îmbrăcăminte, pulverizarea cu apă caldă peste pacient și facilitarea evaporării și convecției cu ajutorul unui ventilator.
- Fluide reci pe cale intravenoasă.
- Imersarea pacientului în apă rece cu gheața este la fel sau posibil mai eficientă, dar este mai greoaie decât metodele descrise mai sus.
- Metode suplimentare de scădere a temperaturii corpului care au fost încercate cu succes variabil includ lavajul gastric cu apă cu gheață și clismele și dializa peritoneală cu apă cu gheață.
- Scopul este de a reduce temperatura centrală la 100 - 102 ° F (37,8-38 , 9 ° C) în decurs de 1 oră.

Prevenirea

- Efortul trebuie limitat atunci când temperatura și umiditatea sunt ridicate.
- Activitățile în lumina directă a soarelui trebuie evitate.
- Hainele largi trebuie purtate în timpul verii.
- O hidratare adecvată trebuie menținută înainte și în timpul efortului.

Î. Care sunt diferitele cauze ale nivelului alterat de conștiență și hipertermiei?

Cauze intrinseci	Cauze extrinseci
<ul style="list-style-type: none"> • Leziuni ale sistemului nervos central • Furtuna hipertirodiană • Infecție (inclusiv malarie cerebrală, meningita) • Sindromul neuroleptic malign • Feocromocitom 	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxicatii anticolinergice • Ingestia de droguri (de exemplu inhibitori MAO, amfetamine, fenciclidina) • Insolație

Î. Discutați pe scurt diversele cauze ale hipertermiei.

Cauze

<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul anticolinergic • Febră mare din cauza infecțiilor • Insolație • Hipertermie malignă 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul neuroleptic malign • Interacțiuni medicamentoase cu inhibitori MAO • Sindromul serotoninergic
--	---

Hipertermie malignă

- Hipertermia malignă se caracterizează printr-o creștere rapidă a temperaturii ca răspuns la anestezicele inhalatorii (cum ar fi halotanul, ciclopropanul, eterul) sau relaxantele musculare (cum ar fi succinilcolina).
- Acestea sunt tulburări ereditare cu moștenire care variază de la modul autozomal dominant la modul autosomal recesiv.

Caracteristici clinice

- Relaxarea musculară redusă apare în timpul inducerii anesteziei și fasciculațiile apar atunci când se administrează succinilcolină. Unii pacienți dezvoltă trismus în timpul intubării.
- Dacă pacientul nu este monitorizat cu atenție, apare o creștere bruscă a temperaturii, rezultând o piele fierbinte și uscată.
- Alte caracteristici includ aritmia cardiacă, rigiditatea musculară, hipotensiunea arterială și cianoza.
- Complicațiile includ umflarea masivă a mușchilor scheletici, edem pulmonar, DIC și insuficiență renală acută.

Sindromul King

- Este forma autosomal recesivă a hipertermiei maligne. Este asociată cu o serie de malformații congenitale, inclusiv statură mică, testicule necoborâte, cifoză toracică, gât palmat, scapule înaripate, urechi joase și oblicitatea antimongoloidă a fisurilor palpebrale ale ochilor.

Caracteristici de laborator

- Acidoză respiratorie și metabolică, hiperkaliemie și hipermagneziemie.

Tratament

- Ori de câte ori se suspectează hipertermie malignă, intervenția chirurgicală trebuie oprită și anestezicul inhalator este retras.
- Se administrează oxigen și se pornește răcirea externă.
- Producția de urină este menținută prin perfuzarea lichidelor.
- Ritmul cardiac trebuie monitorizat pentru orice aritmie.
- Tratamentul specific include dantrolen intravenos în doză de 1 mg/kg care se continuă până când apare o ameliorare sau se atinge o doză de 10 mg/kg.

Sindromul neuroleptic malign (SNM)

- Este de obicei asociat cu utilizarea terapeutică a medicamentelor neuroleptice precum fenotiazinele, butirofenonele și tioxantinele.
- Debutul **SNM** nu este legat de durata expunerii la agent sau de doză.

Caracteristici clinice

- NMS se dezvoltă de obicei pe o perioadă de 24-72 de ore și durează 5-10 zile.
- Caracteristicile tipice sunt hipertermia, hipertonia mușchilor, nivelurile fluctuante de conștiență și instabilitatea sistemului nervos autonom.
- Caracteristicile autonome includ paloare, transpirație, fluctuații ale presiunii arteriale, tahicardie, incontinență urinară și aritmii cardiace.
- Moartea apare de obicei între 3 și 30 de zile și se datorează insuficienței respiratorii, colapsului cardiovascular, insuficienței renale și aritmiilor cardiace.

Caracteristici de laborator

- Leucocitoza cu deplasare la stânga este frecventă (mai puțin frecventă în sindromul serotoninergic).
- Creșterea enzimelor hepatice și a creatinkinazei (mai puțin frecvente în sindromul serotoninergic).
- Mioglobinurie și insuficiență renală acută.
- Fier seric scăzut.

Tratament

- Managementul se concentrează pe retragerea agentului neuroleptic și pe îngrijirea meticuloasă de susținere care include hidratarea agresivă și reducerea temperaturii corpului.
- Dantrolenul și bromocriptina (2,5-10 mg TD) au produs rezultate variabile.

Sindromul anticolinergic

- Apare în supradozaj cu diverși agenți (inclusiv neuroleptice) cu proprietăți anticolinergice.
- Este de obicei asociată cu caracteristici periferice ale intoxicației anticolinergice care includ pielea uscată, înroșită, gură uscată, pupile dilatate, zgomote intestinale reduse și retenție urinară.

- Pacienții sunt adesea hipertermici și sunt dezorientați și confuzi.
- Detalii la „datura intoxicații”.

Sindromul serotoninergic

- Sindromul serotoninergic apare din cauza excesului de serotonină în SNC. Sindromul apare de obicei cu administrarea concomitentă a doi agenți serotoninergici, mai ales dacă doza unuia este crescută. Poate apărea și în monoterapie la pacienții susceptibili și cu supradozaj. Combinația de medicamente cel mai frecvent asociată cu reacțiile severe este cea a IMAO și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).

Caracteristici clinice

- Debutul sindromului serotoninergic este rapid cu caracteristici ale SNC, neuromusculare și autonome.
- Schimbarea stării mentale - agitație, delir, neliniște, dezorientare, anxietate, letargie, convulsii și halucinații.
- Disfuncție autonomă - diaforeză, hipertensiune arterială, hipertermie, vărsături, tahicardie, pupile dilatate, pupile nereactive, diaree și dureri abdominale.
- Excitabilitate neuromusculară - mioclon, tremor, rigiditate musculară, hiperreflexie și nistagmus.
- Altele – rabdmioliză, insuficiență renală acută, coagulare intravasculară diseminată și insuficiență circulatorie.
- Spre deosebire de SNM, sindromul serotoninergic are debut rapid și este asociat cu hiperkinezie. Mioclonia este mai frecventă în sindromul serotoninergic în comparație cu SMN.

Tratament

- Opriți toate medicamentele serotoninergice.
- Îngrijire de susținere, inclusiv oxigen suplimentar, fluide intravenoase și monitorizare cardiacă.
- Benzodiazepine pentru agitație.
- Esmolol pentru instabilitate autonomă.
- Controlul hipertermiei.

Q. Definiți hipotermia. Discutați caracteristicile clinice și managementul unui pacient cu hipotermie.

- Hipotermia este definită ca o temperatură centrală mai mică de 35 ° C (95 ° F):
 - Hipotermie ușoară — Temperatura centrală 32° până la 35°C (90° până la 95°F).
 - Hipotermie moderată - Temperatura centrală 28° până la 32°C (82° până la 90°F).
 - Hipotermie severă - Temperatura centrală mai mică de 28 ° C (82 ° F).
- Hipotermia este în continuare clasificată în primară și secundară.
 - Hipotermia primară sau accidentală este de obicei acută și apare la indivizi sănătoși după expunerea acută la nivel temperatures.

scăzut

- Hipotermia secundară este de obicei lent în debut și apare la persoanele cu boli predispozante subiacente.

Factori predispozanți

Individual factors

- Old age
- Infants and young children
- Chronic alcoholics
- Immobilisation for a long time
- Anorexia nervosa
- Malnutrition

Exposure to cold (accidental or environmental)

Central nervous system disorders

- Stroke
- Head Injury
- Tumour
- Wernicke's encephalopathy

Drug/Toxin overdose

- Phenothiazines
- Antidepressants
- Barbiturates
- Alcohol

Endocrine causes

- Hypopituitarism
- Hypothyroidism
- Hypoadrenalism
- Hypoglycaemia

Miscellaneous

- Septicaemia
- Massive transfusion with cold blood
- Shock due to any cause
- Burns

Caracteristici clinice

- Pacienții cu hipotermie ușoară dezvoltă tahipnee, tahicardie, ataxie, disartrie, tulburări de judecată, frisoane și diureză.
- În hipotermie moderată, pacientul dezvoltă bradicardie, hipoventilație, deprimare a SNC, hiporeflexie și pierderea frisonului. Se poate observa o dezbracare paradoxală. Pot apărea fibrilație atrială și alte aritmii, iar electrocardiograma poate conține unde J Osborn.
- Hipotermia severă poate duce la edem pulmonar, oligurie, comă, hipotensiune arterială, bradicardie severă, tahicardie ventriculară și fibrilație și asistolă.

Diagnostic

- Este necesar un termometru cu citire scăzută pentru a determina temperatura centrală (în general se ia temperatura rectală sau esofagiană).
- Analiza gazelor din sângele arterial poate evidenția acidoză metabolică și respiratorie.
- Coagulopatie.

Tratament

- Stabilizarea căilor respiratorii, a respirației și a circulației.
- Evitați mișcările bruște ale pacientului, deoarece inima hipotermică este foarte sensibilă la mișcare, iar manipularea brutală poate precipita aritmii, inclusiv fibrilația ventriculară.
- Stopul cardiac datorat aritmiilor ventriculare și asistoliei poate fi refractar la RCP convențională până când pacientul este reîncălzit. Pacienții hipotermici aflați în stop cardiac trebuie să primească defibrilare și terapie farmacologică, după cum este indicat. RCP nu trebuie abandonată decât dacă pacientul a fost reîncălzit la 34-35 °C
- Reîncălzire:
 - Reîncălzirea pasivă externă este metoda de alegere pentru hipotermia ușoară. După ce îmbrăcămintea umedă este îndepărtată, pacientul este acoperit cu păături. Reducerea rezultată a pierderilor de căldură se combină cu producția de căldură intrinsecă a pacientului pentru a produce încălzirea.
 - Reîncălzirea activă externă include aplicarea de păături calde, plăcuțe de încălzire, căldură de la încălzitoarele radiante sau aer cald forțat, fie individual, fie în combinație. Aceste metode sunt indicate pentru hipotermia moderată până la severă.
 - Un risc de reîncălzire externă activă este temperatura centrală după scădere. Această complicație apare atunci când extremitățile și trunchiul sunt încălzite simultan. Sângele rece, acidotic, care s-a acumulat în extremitățile vasoconstrânse ale pacientului hipotermic, revine în circulația centrală, determinând o scădere a temperaturii și a pH-ului. Acest fenomen poate explica aritmiile fatale care apar uneori în timpul reîncălzirii. Temperatura centrală după scădere poate fi evitată prin încălzirea trunchiului înaintea extremităților.
 - Reîncălzirea internă activă poate fi combinată cu reîncălzirea externă activă în hipotermia moderată până la severă. Diverse tehnici includ oxigen cald umidificat, fluide intravenoase calde, irigarea vezicii urinare sau gastrice cu soluție salină caldă, irigare pleurală și peritoneală cu soluție salină caldă, reîncălzire arteriovenoasă sau venovenoză continuă, hemodializă și bypass cardiopulmonar.

Factori nutriționali în boală**Î. Oferiți o scurtă descriere a calciului, vitamina D, hormonului paratiroidian și calcitonina.****Calciu**

- Sărurile de calciu (hidroxiapatita) sunt prezente în matricea celulară care asigură structura dură a oaselor și a dinților – 99% din calciul total al corpului este astfel prezent în schelet. Corpul uman al unui adult conține aproximativ 1200 g de calciu. Absorbția calciului din intestine depinde de vitamina D și hormonul paratiroidian (PTH).

Surse alimentare de calciu

- Lapte și produse lactate (brânză, iaurt)
- Scoici și pește consumat cu os

Aport recomandat

- Copii—500-600 mg/zi
- Adolescenți—700-800 mg/zi
 - Femele în postmenopauză—1000 mg/zi
 - Sarcina și alăptarea—1200 mg/zi

Vitamina D

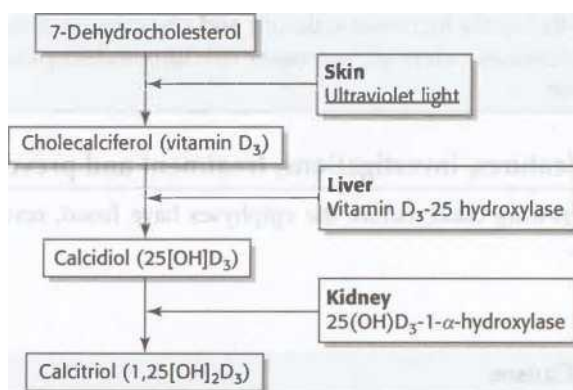
- Vitamina D este o vitamină solubilă în grăsimi având structura biochimică de bază ca cea a colesterolului. Sunt prezente două forme chimice.

Ergocalciferol (vitamina D₂)

- Acesta este produs prin acțiunea luminii ultraviolete asupra ergosterolului prezent în ciuperci. Nu este prezent la oameni. Este adesea folosit în scopuri terapeutice.

Colecalciferol (vitamina D₃)

- Formă naturală a vitaminei D; cunoscută și sub denumirea de vitamina D₃.
- Formată în piele prin acțiunea luminii ultraviolete asupra 7-dehidrocolesterolului.
- Colecalciferolul este transformat în ficat în 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D₃), care este hidroxiat suplimentar în rinichi în vitamina D activă, la 25-dihidroxicolecalciferol [1,25(OH)₂D₃] sau calcitriol. Această enzimă necesară pentru conversie este prezentă în principal în tubii proximali ai rinichilor; a fost descrisă și în celulele imune (macrofage și celule dendritice), os, epitelii și glanda paratiroidă.



- Funcția vitaminei D active include inducerea unei proteine de transport specifice în enterocit pentru a crește absorbția calciului. De asemenea, crește absorbția fosfatului prin intestin.
- Sursele alimentare de vitamina D sunt peștele și uleiul de ficat de cod, ouăle, ficatul și peștele gras.

Efectele calcitriolului

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Intestinele <ul style="list-style-type: none"> • Absorbție crescută de calciu • Absorbție crescută de fosfor • Scăderea absorbției de magneziu • Glandele paratiroide <ul style="list-style-type: none"> • Scăderea sintezei PTH • Scăderea secreției de PTH | <ul style="list-style-type: none"> • Os <ul style="list-style-type: none"> • Creșterea mineralizării indirecte <i>prin</i> absorbția crescută a calciului în lumenul intestinal • La doze mari: osteoclastic crescut • Rinichi <ul style="list-style-type: none"> • Autoreglarea producției de calcitriol de către rinichi |
|--|---|

Hormonul paratiroidian

- PTH este secretat de glandele paratiroide ca răspuns la nivelurile scăzute de calciu seric. Crește nivelul de calciu prin:
 - Accelerarea resorbției osoase osteoclastice.
 - Creșterea reabsorbției tubulare renale a calciului.
 - Creșterea 1,25-dihidroxicolecalciferolului, care crește calciul seric.
- Creșterea calciului ca răspuns la efectele mediate de PTH acționează printr-o buclă de feedback endocrin clasic asupra receptorilor sensibili la calciu de pe glandele paratiroide, scăzând astfel secreția de PTH.
- PTH provoacă pierderi de fosfat prin rinichi producând hipofosfatemie.

Calcitonina

- Este secretat de celulele C parafoliculare ale tiroidei.
- Este un inhibitor slab al activării osteoclastelor și se opune efectelor PTH asupra rinichilor, promovând astfel excreția de calciu și fosfat.

Funcțiile substanțelor chimice implicate în formarea osului

Chimic	Funcție
• Calcitonina	Osul – inhibă resorbția Intestin – inhibă absorbția calciului și fosforului Rinichi - mărește excreția de calciu, inhibă producția de calcitriol
• Calcitriol	Osul - stimulează indirect sinteza osoasă prin absorbția crescută a calciului în lumenul intestinal. Intestin - crește absorbția de calciu și fosfor Rinichi - autoreglare a producției de calcitriol de către rinichi Glanda paratiroidă - feedback negativ pentru a reduce secreția de PTH
• PTH	Osul - mobilizează calciul și fosforul Intestin - crește indirect absorbția de calciu și fosfor prin creșterea calcitriolului Rinichi - crește calcitriolul, crește reabsorbția de calciu, scade reabsorbția de fosfor

Q. Scrieți pe scurt despre caracteristicile clinice, investigațiile, tratamentul și prevenirea rahitismului.

- Deficiența vitaminei D la un copil în creștere, înainte ca epifizele să se fuzioneze, duce la incapacitatea de mineralizare a osului în creștere. Acest lucru duce la rahitism.

Cauze și tipuri

Tipuri de	Cauze
• Rahitism secundar	Datorită stărilor de malabsorbție, de exemplu boala celiacă, resecția intestinală; aport inadecvat de calciu, vitamina D; expunere inadecvată la lumina soarelui
• Rahitism rezistent	Aceste cazuri sunt rezistente la dozele terapeutice obișnuite de vitamina D, de exemplu rahitism hipofosfatemie familial și rahitism dependent de vitamina D (tip 1)
• Rahitismul renal	Se observă în cazurile de insuficiență renală cronică

Tipuri de rahitism

Cauze

- Rahitism indus de medicamente Efect antivitamină D, de exemplu anticonvulsivante precum fenitoina de sodiu
- Rahitismul indus de tumori Din cauza malignității subiacente

- Persoanele cu pielea închisă au nevoie de mai multă expunere la soare decât altele pentru a produce aceeași cantitate de vitamină D, deoarece melanina acționează ca un filtru neutru și absoarbe radiația solară.
- Rahitismul dependent de vitamină D, de tip I (cunoscut și sub denumirea de rahitism cu deficiență de pseudovitamină D) este secundar unui defect al genei care codifică producerea de 25(OH)D₃-1α-hidroxilază renală. Este o tulburare autosomal recesivă.
- Rahitismul dependent de vitamină D, de tip II (sau rahitismul ereditar rezistent la vitamină D) este o tulburare autozomală rară cauzată de mutații ale receptorului de vitamină D. Are ca rezultat eșecul absorbției de calciu dependentă de vitamină D care, la rândul său, produce hipocalcemie și rahitism. Această formă de rahitism nu răspunde la tratamentul cu vitamină D. Nivelurile crescute de calcitriol circulant diferențiază acest tip de tipul I.
- Rahitismul hipofosfaternic familial produce, de asemenea, rahitism rezistent la vitamină D, refractar la tratamentul cu vitamină D. Pierderea renală a fosforului la nivelul tubului proximal duce la hipofosfatemie. Nivelurile normale de calcitriol se găsesc în această tulburare.
- În rahitismul secundar malignității, cea mai frecventă fiziopatologie este secreția tumorală a unui factor renal de pierdere a fosfatului și producerea afectată de calcitriol.

Caracteristici clinice

- În mod obișnuit, sugarii mai mici de 6 luni prezintă tetanie hipocalcemică sau convulsii, în timp ce copiii mai mari prezintă insuficiență de a se dezvolta sau deformări ale scheletului.
- Bebelușul pare bine hrănit, dar este neliniștit, agitat și palid, cu mușchii flăcăți.
- Predispus la infecții respiratorii și gastrointestinale.
- Întârzierea creșterii scheletice duce la incapacitatea de a sta, de a sta în picioare, de a târa și de a merge la vârstele normale.
- Dentiție slabă și erupție târzie.
- Craniotabes cu senzație de „tropit de coajă de ou” (oase moi ale craniului). Craniul are mici zone rotunde neosificate în partea membranoasă.
- Mărirea epifizelor la capătul inferior al radiusului, femurului, tibiei și fibulei.
- „Rozariul slăbit” (mărirea joncțiunilor costocondrale vizibile ca mărgelile de-a lungul aspectelor anterolaterale ale pieptului) și piept în formă de porumbel (pectus carinatum).
- Șanțul sau șanțul lui Harrison la marginea inferioară a toracelui cauzat de tracțiunea musculară a atașamentelor diafragmatice la coastele inferioare.
- Bosing frontal al craniului.
- Închiderea întârziată a fontanelei anterioare.
- Cifoza, genu valgum sau genu varum (loc genunchi sau picioare arcuite).
- Anomalii pelvine - pelvis triradiat.
- Tetania infantilă - din cauza nivelului scăzut de calciu ionizat seric, care are ca rezultat crize epileptice și spasm al corzilor vocale (strigăt supărător).

Investigații

- Radiografia încheieturii mâinii — capetele inferioare ale diafizului radiusului și ulnei devin desfăcute, iar suprafețele epifizare par neclare și prost definite. Zona neosificată dintre diafis și epifiza radială este lărgită (deformare „farfurioară”).
- Calciu seric scăzut.
- Fosfat seric scăzut (datorită hiperparatiroidismului secundar asociat).
- Creșterea activității fosfatazei alcaline (datorită creșterii activității osteoblastelor).
- plasmatic de 25-hidroxivitamină D₃ sunt scăzute în majoritatea cazurilor.

Tratament

- Corectarea unei cauze subiacente.
- Suplimentarea surselor alimentare de calciu și vitamină D.

- Pentru deficiența nutrițională de vitamina D, ergocalciferol, 150.000-600.000 UI oral sau intramuscular în doză unică. O altă opțiune este să administrați ergocalciferol într-o doză de 2000 UI zilnic. Colecalciferolul poate fi administrat în locul ciferolului ergocal într-o doză de 60.000 UI pe cale orală în fiecare săptămână sau 2000 UI în fiecare zi.
- Pentru rahitismul de tip I dependent de vitamina D este necesar calcitriol.
- Pentru rahitismul de tip II dependent de vitamina D, pot fi încercate doze mari de calcitriol și calciu.
- Rahitismul hipofosfatemie familial este tratat cu fosfor oral și calcitriol.

Prevenirea

- Aport adecvat de vitamina D (1000-5000 UI/zi).
- Expunere adecvată la soare (de la 30 de minute la 2 ore/săptămână pentru sugari).

Q. Descrieți hipervitaminoza D.

- Ingestia cronică de doze mari de vitamina D (de 50-100 de ori necesarul fiziologic normal, adică mai mult de 50.000-100.000 UI/zi) provoacă anumite simptome toxice și hipercalcemie.

Simptome

- Greață, vărsături și constipație.
- Poliurie și calculi renali.
- Somnolență.
- Semne de insuficiență renală.
- Calcificare metastatică în artere și rinichi din cauza hipercalcemiei.

Diagnostic

- Creșterea nivelului seric de vitamina D.
- Hipercalcemie.

Q. Discutați rolul vitaminei D în diferite boli.

- Forma activă a vitaminei D este 1,25-dihidroxivitamina D.
- Majoritatea țesuturilor și celulelor umane exprimă receptori de vitamina D (VDR).
- Vitamina D influențează genele care reglează multe funcții celulare cheie, inclusiv proliferarea celulară, diferențierea, apoptoza și angiogeneza.
- Nivelurile serice de 25-OH-D3 reflectă cel mai precis starea vitaminei D. Limitele care reprezintă 25-OH-D3 insuficient și deficitar sunt variabile, dar majoritatea medicilor consideră deficiența de vitamina D ca niveluri de 25-OH-D3 mai mici de 20 ng/mL și insuficiența de vitamina D ca niveluri de 25-OH-D3 între 21 și 29 ng/mL. Deficitul de vitamina D poate duce la mai multe boli. Cu toate acestea, pentru mulți dintre ei, dovezi solide nu sunt disponibile.

Rahitism

- Consultați înainte.

Osteoporoza

- Legătură strânsă între deficitul de vitamina D și osteoporoză, în special la vârstnici.
- Deficiența de vitamina D este asociată cu o suprimare marcată a absorbției intestinale a calciului și cu afectarea echilibrului calciului, ceea ce are ca rezultat un conținut scăzut de minerale osoase și o densitate scăzută.

Slăbiciune musculară

- Slăbiciunea musculară este o caracteristică proeminentă a deficienței de vitamina D. Acest lucru poate duce la un număr crescut de căderi.

Hipertensiune arterială

- Dovezile tot mai mari sugerează că vitamina D are o asociere importantă cu tensiunea arterială.
- 1,25-(OH)-D3 poate inhiba expresia reninei în rinichi și blochează proliferarea celulelor musculare netede vasculare, ceea ce ar putea influența tensiunea arterială.

Boala coronariană

- Multe studii susțin asocierea dintre nivelurile scăzute de vitamina D și creșterea evenimentelor adverse cardiovasculare.
- Deficitul de vitamina D este asociat cu afectarea funcției endoteliale și rigiditatea vasculară, care sunt predictorii cunoscuți ai morbidității și mortalității cardiovasculare pe termen lung.
- S-a demonstrat că inflamația are un rol puternic în patogeniza CAD. Vitamina D suprimă inflamația prin mai multe căi:
 - Inhibarea căilor prostaglandinelor și ciclooxygenazei-2.
 - Reducerea metaloproteinei-9 matriceale.
 - Reglarea ascendentă a citokinei antiinflamatorii interleukina-10.

Cancer

- Vitamina D este unul dintre cei mai puternici hormoni pentru reglarea creșterii celulare.
- Poate induce diferențierea în celule care funcționează normal și poate inhiba proliferarea, invazivitatea, angiogeneza și potențialul metastatic.
- Relația de protecție dintre statutul suficient de vitamina D și riscul mai scăzut de cancer a fost găsită în multe studii, în special în ceea ce privește cancerul colorectal.

Diabet

- Deficitul de vitamina D inhibă secreția pancreatică și turnover-ul insulinei. Acest lucru poate duce la scăderea toleranței la glucoză și la diabet zaharat.
- Vitamina D crește sensibilitatea la insulină.

Tuberculoză

- Studiile au arătat că pacienții cu TBC au 25-(OH)-D₃ mai scăzut niveluri comparativ cu cei fără TBC.

Alte asociații cu vitamina D redusă

- Severitatea crescută a bolilor infecțioase.
- Imunitatea redusă.
- Frecvența crescută a tulburărilor de dispoziție.
- Frecvența crescută a bolii inflamatorii intestinale.
- Autoimunitate crescută.

Î. Ce este boala osoasă renală? Explica.**Q. Descrieți osteodistrofia renală.**

- În insuficiența renală cronică, rinichiul bolnav nu reușește să sintetizeze 1,25-dihidroxitamin D₃. Acest lucru duce la afectarea absorbției calciului din intestin. Pe măsură ce RFG scade, concentrația de fosfat seric începe să crească. Această retenție de fosfat în plasmă facilitează intrarea calciului în os, contribuind astfel la hipocalcemie. Aceasta declanșează eliberarea de PTH, rezultând hiperparatiroidism secundar.
- Osteodistrofia renală sau metabolică este cauzată de:
 - Metabolismul dezordonat al vitaminei D (formarea redusă de 1,25-dihidroxitamina D₃).¹
 - Retenția renală de fosfat.
 - Hiperparatiroidism secundar.
 - Acidoza metabolică cronică a insuficienței renale.
 - Pierderea excesivă a calciului în fecale.
 - Toxicitatea aluminiului datorită absorbției aluminiului din antiacide utilizați ca lianți de fosfat.
- Chiar și cu un nivel ridicat de PTH seric, există o rezistență scheletică la acțiunile sale; astfel nivelul de calciu seric rămâne scăzut.

Tipuri de osteodistrofie renală

- Osteodistrofia renală poate fi împărțită în funcție de rata turnover-ului osos:
 - Osteodistrofie cu turnover osos ridicat observată din cauza hiperparatiroidismului secundar și include osteita fibroasă chistică și osteoscleroza.
 - Osteodistrofia cu turnover osos scăzut apare cu un nivel scăzut de PTH. Există o activitate de mineralizare afectată cu scăderea numărului de osteoblaste și osteoclaste. Diverse entități includ rahitismul sau osteomalacia, boala osoasă legată de aluminiu și boala osoasă adinamică (ABD). ABD apare din cauza suprimării excesive a PTH prin utilizarea lianților de fosfat pe bază de calciu, vitamina D și după paratiroidectomie. Mortalitatea este crescută din cauza calcificării cardiovasculare crescute.
 - Osteodistrofia de tip mixt este osteita fibroasă și osteomalacia cu mineralizare afectată. Nivelul seric de PTH este ridicat.
- La copii, creșterea osoasă afectată duce la rahitism renal sau pitic renal.
- La adulți - osteomalacia.

Caracteristici clinice

- Majoritatea pacienților cu osteodistrofie renală sunt asimptomatici.

- Unii pacienți prezintă simptome de artrită acută ^ (durere, umflături, eritem, căldură și scăderea amplitudinii de mișcare).
- Durerea osoasă este rară și este observată de obicei cu osteomalacie.

- Deformări ale scheletului (de exemplu genu valgum), mai frecvente la copiii uremici.
- Fracturile patologice pot apărea în unele cazuri.
- Acești pacienți pot avea calcifilaxie care include atât calcificări ale țesuturilor moi, cât și vasculare, inclusiv calcificarea arterei coronare. Acest lucru apare atunci când fosfatul de calciu $X > 70 \text{ mg/dL}$.

Constatări radiografice

- Constatarea radiografică clasică a hiperparatiroidismului secundar este resorbția și eroziunile osoase subperiostale. Cele mai timpurii descoperiri apar de obicei pe aspectul radial al falangelor mijlocii, dar pot evolua pentru a include tibia proximală, claviculă distală, radius și ulna și colul humeral și femural. Aceste leziuni se datorează osteitei fibroase chistice.
- Tumorile brune pot fi observate pe filmul simplu ca regiuni chistice radiotransparente, adesea în osul cortical. Aceste leziuni se datorează din nou osteitei fibroase chistice.
- Osteoscleroza este observată în mod obișnuit la vertebre, cu un aspect în dungi pe filmele laterale ale coloanei vertebrale care demonstrează zone alternante de radioopacitate și radiotransparente („coloana vertebrală rugoasă”).
- Osteopenia.
- Constatările osteomalaciei la adulți.

Tratament

- Abordarea actuală urmărește să mențină calciul și fosfatul în intervalul normal.
- Scăderea fosfatului se face inițial prin restricția alimentară a aportului de fosfat la 800 până la 1000 mg/zi
- Agenții utilizați în mod obișnuit în tratamentul osteodistrofiei renale includ tablete de calciu, suplimente de vitamina D (sub formă de calcitriol) și lianți de fosfat, cum ar fi carbonatul de calciu sau acetatul de calciu.
- Analogi mai noi ai vitaminei D, cum ar fi paricalcitolul, care are efecte minime asupra absorbției intestinale a calciului. Este un analog activ pe bază de vitamina D₂ structura (19-nor-1,25-dihidroxivitamină D₂) care suprimă secreția de PTH, dar are un efect minim asupra nivelului seric de calciu și fosfat.
- Utilizarea lianților de fosfat care conțin calciu poate duce la supraîncărcare cu calciu. Lianții mai noi de fosfat fără calciu includ clorhidratul de sevelamer, carbonatul de lantan, citratul de magneziu și citratul feric.
- Calcimimeticele (de exemplu cinacalcet) scad secreția de PTH seric prin stimularea receptorilor sensibili la calciu din glanda paratiroidă, ceea ce reduce osteodistrofia renală.

Q. Discutați cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul în caz de osteomalacie.

- Este o tulburare de mineralizare a matricei organice a scheletului la adulți, când plăcile de creștere epifizare s-au închis. Aceasta produce o matrice nemineralizată crescută. În schimb, în rahitism, este implicat scheletul în creștere.

Etiologie

- O serie de tulburări pot produce osteomalacie, în primul rând prin modificarea nutriției sau metabolismului vitaminei D sau din cauza risipei de fosfați.

Anomalii nutriționale

- Deficitul alimentar de vitamina D
- Nutriția parenterală

malabsorbție

- Sprue tropicale
- Boala celiacă
- Boli hepatobiliare
- Insuficiență pancreatică

Tulburări ale metabolismului vitaminei D

- Dependentă de vitamina D tip I și tip II
- Utilizarea anticonvulsivelor
- Insuficiență renală cronică

Acidoza

- Acidoză tubulară renală distală (tip I)
- Ureterosigmoidostomie

Epuizarea fosfatului

- Utilizarea de antiacide neresorbabile
- Hipofosfatemie legată de X
- Osteomalacie asociată tumorii

Diverse

- Mielom multiplu
- Sindrom nefrotic
- Intoxicația cu plumb
- Expunere inadecvată la soare
- Obezitatea

Caracteristici clinice

- Dureri osoase și slăbiciune musculară.
- Durerea în șold poate produce mers antalgic.
- Slăbiciunea mușchilor proximali produce mers zgomotos și poate imita boala musculară primară.
- Fracturi de oase cu traumatisme ușoare.
- Colapsul vertebrelor produce durere locală și deformare.
- Deformări datorate înmuierii scheletului și includ cifoza, coxa vera, pieptul porumbeilor și pelvisul triradiat cu un arc pubian îngust.

Investigatii

- Calciu seric scăzut sau normal (hiperparatiroidismul secundar determină eliberarea calciului din oase și resorbția crescută a calciului de către rinichi; aceasta menține calciul seric normal la majoritatea pacienților).
- Fosfor seric scăzut.
- Fosfatazei alcaline serice crescute.
- Reducerea excreției urinare de calciu.
- serice scăzute de 25-hidroxitamina D₃ (<20 ng/mL).
- Niveluri crescute de PTH.
- Caracteristici radiologice:
 - Reducerea densității osoase (osteopenie).
 - Placa de creștere epifizară este mărită în grosime, în formă de cupă și neclară la marginea metafizare.
 - Prezența fracturilor netraumatice.
 - Se văd benzi radiotransparente, cu lățimea de 2-5 mm numite pseudofracturi (zonele lui Looser). Adesea bilateral și simetric și se află perpendicular pe marginile corticale ale oaselor. De obicei, se găsește la colul femural, pe partea medială a diafizei femurale și în rmii pubian și ischiatic.
 - Subțierea corticală din cauza hiperparatiroidismului secundar.
 - Pierderea distincției radiologice a trabeculelor corpului vertebral, urmată de concavitățile corpurilor vertebrale (vertebre de cod).
- Scanarea osoasă poate fi normală sau poate prezenta focare discrete de absorbție crescută a radionuclizilor.
- Densitatea minerală osoasă, așa cum este evaluată prin absorptiometria cu raze X cu energie duală (DEXA) este redusă la coloana vertebrală, șold și antebraț, cu cele mai mari deficite la osul bogat în cortical din antebraț.

Tratament

- Deficitul alimentar este corectat cu 1000-4000 UI de vitamina D₂ (ergocalciferol) sau vitamina D₃ (colecalciferol) timp de 3 luni urmate de doze mai mici ca intretinere.
- Pacienții cu osteomalacie din cauza malabsorbției necesită 50.000-100.000 UI de vitamina D împreună cu suplimente de calciu. Doze mici de calcitriol (0,5-1,0 μg pe zi) sunt de asemenea eficiente.
- În insuficiența renală cronică, calcitriolul este necesar cu monitorizarea săptămânală a calciului seric.

Q. Discutați pe scurt caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul osteoporozei.

- Osteoporoza se caracterizează printr-o reducere a masei osoase pe unitate de volum (osteopenie) la un nivel sub cel necesar pentru o funcție adecvată de suport mecanic. Nu există nicio anomalie în raportul dintre faza minerală și faza organică a matricei osoase.
- Osteoporoza este, de asemenea, definită operațional ca o densitate osoasă care scade cu 2,5 deviații standard sub media pentru o referință normală de 30 de ani în acea populație (cunoscută și ca scor T de 2,5).

Tulburări frecvente asociate cu osteoporoza

Tulburări de nutriție și GI

- Malnutriție
- Sindroame de malabsorbție
- Boală hepatică severă

Tulburări ereditare

- Osteogeneza imperfectă
- Sindromul Marfan
- Hemocromatoză
- Porfirie

Endocrine disorders

- Cushing's syndrome
- Thyrotoxicosis
- Hyperparathyroidism
- Acromegaly
- Hypogonadism

Rheumatological disorders

- Rheumatoid arthritis
- Ankylosing spondylitis

Droguri

- Terapia cronică cu steroizi
- Terapia cronică cu fenitoină
- Terapia cronică cu heparină
- Medicamente antiretrovirale
- Inhibitori ai calcineurinei (tacrolimus, ciclosporină)
- Inhibitori de aromatază (anastrozol, letrozol)

Diverse

- Imobilizare
- Postmenopauză

- Sarcina și alăptarea
 - Osteoporoza „senilă”.
-

Caracteristici clinice

- Fractura este singura cauză a simptomelor în osteoporoză care produce durere bruscă. Locurile frecvente ale fracturilor includ articulațiile coloanei vertebrale, șoldului și încheieturii mâinii. Fracturile vertebrale pot apărea și fără durere.
- Fracturile vertebrale și ale încheieturii mâinii pot apărea mult înaintea fracturilor de șold.

Investigatii de laborator

- Acestea includ calciul seric, fosfataza alcalină, calciul urinar și alte investigații relevante pentru cauza de bază suspectată. Cel mai adesea, calciul seric și fosfataza alcalină sunt normale.
- Nivelurile urinare de N-telopeptide reticulate de collagen de tip I (NTx) indică rata de degradare a osului sau turnover. NTx în urină >40 nmol/L indică turnover osos excesiv și este o caracteristică a osteoporozei.
- Radiografiile ale coloanei vertebrale și ale pelvisului:
 - Reducerea grosimii corticale a oaselor.
 - Radiotransparență crescută a oaselor.
 - Vertebrele prezintă aspectul „codfish”.
 - Colapsul corpului vertebral cu cifoză.
- Măsurarea densității osoase:
 - scanare CT.
 - Ultrasunete.
 - Scanare DEXA.

Tratament

- Dieta ar trebui să includă cel puțin 1 g de calciu și 800-1000 UI de vitamina D zilnic. Se pot face suplimentare suplimentare, dacă este necesar, pentru a menține rezistența osoasă și musculară.
- Asigurați-vă exerciții adecvate de susținere a greutatea.
- Fumatul și alcoolul trebuie oprite.
- Reduceți căderile având grijă de siguranța acasă și de măsurile de precauție personale.
- Dacă sunt necesari steroizi pentru utilizare cronică, adăugați calciu, vitamina D și bifosfonați.

Bifosfonați

- Cei mai eficienți agenți pentru reducerea fracturilor osteoporotice.
- De obicei, combinat cu calciu și vitamina D.
- Bifosfonații suprimă resorbția osoasă mediată de osteoclaste. De asemenea, accelerează apoptoza osteoclastelor.
- Includeți alendronat, risedronat, ibandronat și acid zoledronic sau zoledronat.
- Indicat pentru tratamentul osteoporozei la femeile aflate în postmenopauză și osteoporozei induse de corticosteroizi.
- Alendronatul, risedronatul și acidul zoledronic reduc dezvoltarea atât a fracturilor de șold, cât și a celor vertebrale, în timp ce ibandronatul nu reduce fracturile de șold.
- Alendronat este indicat și la bărbați cu osteoporoză.
- Alimentele reduc absorbția bifosfonaților; prin urmare, acești agenți trebuie administrați cu cel puțin 30 de minute înainte de prima mâncare. Tabletele trebuie înghițite cu 200-300 mL de apă. Pentru a reduce riscul de iritație gastroesofagiană, pacienții trebuie să rămână în poziție verticală timp de cel puțin 30 de minute după administrare.

- Doza:
 - Risedronat: 5 mg oral o dată pe zi sau 35 mg oral o dată pe săptămână.
 - Alendronat: 10 mg oral o dată pe zi sau 70 mg oral o dată pe săptămână.
 - Ibandronat: 150 mg o dată pe lună.
 - Acid zoledronic: 5 mg intravenos o dată pe an.
- Principalul efect secundar este tulburările gastro-intestinale. O complicație importantă este osteonecroza maxilarului. Alte efecte adverse includ dureri osoase, articulare și/sau musculare. Acidul zoledronic poate duce la simptome asemănătoare gripei și febră.
- De asemenea, util în boala Paget și în metastazele osoase dureroase (cu sau fără hipercalcemie). Pamidronatul intravenos este util în hipercalcemia severă.

Terapia de substituție hormonală (HRT)

- Terapia de substituție hormonală (HRT) este eficientă pentru prevenirea osteoporozei postmenopauză.
- Cu toate acestea, este asociată cu riscuri crescute de cancer de sân, boală coronariană, accident vascular cerebral și tromboembolie pulmonară. Prin urmare, nu este recomandat.

Hormonul paratiroidian uman recombinant

- PTH crește rata de remodelare osoasă și are ca rezultat un echilibru pozitiv de remodelare, ducând la osteoni mai groși.
- Teriparatida, un PTH uman recombinant, este aprobat pentru tratamentul osteoporozei postmenopauzale pentru o perioadă de maximum 2 ani.
- Doza este de 20 μ g subcutanat o dată pe zi.

Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen

- Raloxifenul este indicat pentru prevenirea și tratamentul osteoporozei postmenopauză.
- Doza este de 60 mg oral o dată pe zi.
- Risc crescut de tromboembolism.

Calcitonina de somon

- Inhibă resorbția osoasă acționând direct asupra osteoclastelor.
- Indicat pentru tratamentul osteoporozei dacă pacientul este intolerant la alți agenți.
- Disponibil atât în preparate injectabile cât și în spray intranazal.
- Doza este de 200 UI intranazal o dată pe zi (alternând nările zilnic) sau 100 de unități subcutanat sau intramuscular o dată la două zile.

Ranelat de stronțiu

- Ranelatul de stronțiu este un agent osos cu acțiune dublă care și-a dovedit eficacitatea în prevenirea fracturilor vertebrale și nevertebrale la pacienții cu vârsta peste 80 de ani.
- Stimulează proliferarea osteoblastelor și inhibă proliferarea osteoclastelor.
- Prin urmare, crește densitatea minerală osoasă prin formarea osului nou.
- Doza este de 2 g pe cale orală pe zi și este utilizată la pacienții la care tratamentul cu bifosfonați a eșuat sau este contraindicat.

Denosumab

- Un anticorp monoclonal complet uman la activatorul receptorului ligandului de factor nuclear kappa-B (**RANKL**), un factor de diferențiere a osteoclastelor.
- Inhibă formarea osteoclastelor, scăzând astfel resorbția osoasă.

Î. Scrieți o scurtă notă despre osteoporoza indusă de corticosteroizi.

- Terapia orală cu corticosteroizi care utilizează mai mult de 5 mg de prednisolon (sau echivalent) zilnic timp de mai mult de 3 luni poate duce la o reducere a densității minerale osoase și la creșterea riscului de fracturi.

Patogeneza

- Suprimarea funcției osteoblastelor rezultând în scăderea formării osoase (efect primar).
- Suprimarea absorbției intestinale a calciului.
- Reabsorbție renală tubulară redusă a calciului cu excreție urinară crescută de calciu.
- Pierderile renale și intestinale de calciu duc la dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar care produce creșterea resorbției osoase și turnover-ului osos.

- Sensibilitate crescută a celulelor osoase la PTH.
- Apoptoza osteoblastelor și osteocitelor.

Prevenirea și Tratamentul

- Bifosfonați.
- Vitamina D.
 - Forme active de vitamina D (alfacalcidol, la-hidroxi-vitamina D₃ și calcitriol) și formele inactive (colecalfiferol și ergocalciferol) previn pierderea masei osoase la utilizatorii cronici de corticosteroizi.
 - Cu toate acestea, utilizarea formelor inactive poate să nu reducă incidența fracturilor
- Fluoruri.
- Carbonat de calciu (1.000 mg/zi) în combinație cu vitamina D.
- Calcitonina.
- Estrogeni.
- Teriparatidă (un PTH recombinant).

Î. Scrieți o scurtă notă despre scorbut.

- Aceasta este cauzată de deficiența de acid ascorbic (vitamina C), care are ca rezultat formarea defectuoasă a colagenului în țesutul conjunctiv. Există eșec al hidroxilării prolinei la hidroxiprolină.

Tipuri de scorbut

- Scorbut adult.
- Scorbut infantil.

Scorbut adult

- Gingii umflate și spongioase — „muguri de scorbut”.
- Gingivă scorbutică - gingivita, slăbirea dinților și sângerarea gingiilor.
- Papule hipercheratotice perifoliculare.
- Hemoragii perifoliculare.
- Părul deformat „tibușon” iese dintr-un folicul.
- Hemoragii petehiale, echimoze, epistaxis și sângerare gastrointestinală.
- Paturi unghiale — hemoragii în așchii.
- Hemoragie în mușchii brațelor și picioarelor cu flebotromboză secundară.
- Hemoragii în articulații.
- Vindecare slabă a rănilor.

Scorbutul infantil

- Hemoragie subperiostală în diafele oaselor lungi.
- „Rozariul scorbutic” denotă mărirea joncțiunilor costocondrale.
- Purpură sau leziuni cutanate echimotice.
- Modificări gingivale.
- Hemoragii retrobulbare, subarahnoidiene și intracerebrale.
- Oboseală.
- anorexie.
- Membre dureroase dând naștere la „pseudoparalizie”.

management

- Consumul de fructe și legume citrice.
- Vitamina C 500 mg zilnic inițial.

Î. Discutați deficiența de beriberi/vitamina B₁ (tiamină).

- Vitamina B₁ este esențială pentru coenzima tiamină pirofosfat. Este necesar:
 - pentru decarboxilarea piruvatului (calea glicolică) în acetil CoA (ciclul Krebs).
 - pentru transketolază în calea de șunt al hexozei monofosfat (HMP/pentoză).
 - pentru decarboxilarea α-cetoglutaratului în succinat (ciclul Krebs).

- Prin urmare, deficitul de tiamină are ca rezultat următoarele anomalii:
 - Utilizarea defectuoasă a glucozei celulare aerobe.
 - Acumulare de acid piruvic și acid lactic care produce vasodilatație și creșterea debitului cardiac.

Sindroame clinice ale deficitului de tiamină

- Beriberi umed - o insuficiență cardiacă ridicată.
- Beriberi uscat - un tip de neuropatie periferică.
- encefalopatia lui Wernicke.
- psihoza lui Korsakoff.

Beriberi umed

- Beriberi oriental este cauzat de dietele consumate în care majoritatea caloriilor sunt derivate din orezul șlefuit, foarte măcinat.
- Edemul - cauzat de metaboliți precum piruvatul și lactatul, care provoacă vasodilatație periferică extremă și scurgeri de lichid prin capilare.
- Boala de inimă Beriberi se caracterizează prin următoarele caracteristici:
 - Vasodilatația periferică.
 - Stare de debit cardiac ridicat cu extremități calde.
 - Insuficiență biventriculară.
 - Retenție de sodiu și apă.
 - Tahicardie extremă.
 - Stare congestivă venoasă caracterizată prin JVP crescută și hepatomegalie sensibilă.
 - Circulație hiperdinamică cu timp de circulație rapid.
 - Dispneea și colapsul cardiovascular.
 - Cardiomegalie marcată.

Teste biochimice

- Măsurarea nivelurilor de tiamină, piruvat și lactat din sânge.
- Activitatea transketolazei din sânge integral sau eritrocitar.

management

- Repaus complet la pat.
- 100 mg tiamină IM în primele 7 zile, apoi 10 mg/zi oral timp de câteva luni.

Beriberi uscat

- Polineuropatia nutrițională se caracterizează prin afectarea simetrică a funcțiilor senzoriale, motorii și reflexe care afectează mai sever segmentele distale ale membrelor decât cele proximale.
- Histologie - degenerarea neinflamatoare a tecilor de mielină (demielinizare).
- Există trei tipuri de implicare a sistemului nervos în beriberi:
 - Neuropatie periferică.
 - Beriberi cerebral, adică encefalopatia lui Wernicke.
 - sindromul Korsakoff.

Î. Descrieți encefalopatia lui Wernicke.

- Encefalopatia Wernicke este o afecțiune neuropsihiatrică acută datorată unei leziuni cerebrale biochimice inițial reversibile, cauzată de epuizarea vitaminei B₁ (tiamină).

Cauze

- Consumul cronic de alcool
- Malnutriție proteico-calorică din malabsorbție sau alimentație inadecvată forțată/autoimpusă
- Pacienți cu vărsături prelungite
- Încărcarea de carbohidrați (intravenoasă sau orală) atunci când depozitele de tiamină sunt minime
- Insuficiență renală cronică
- Hiperalimentare, SIDA și abuz de droguri
- Anomalii genetice ale enzimei transketolaze

Caracteristici clinice

- Tulburări mentale:
 - Deprimarea progresivă a stării de conștiință.
 - Stare apatică globală confuzională, apatie profundă, neatenție și dezorientare.
- Paralizia mișcărilor oculare:
 - Paralizia nervului VI și diplopie.
 - Nistagmus.
 - Oftalmoplegia internucleară.
- Ataxia mersului - aceasta afectează în mod predominant poziția și mersul.

management

- Boala Wernicke reprezintă o urgență medicală, iar recunoașterea ei necesită administrarea imediată de tiamină. Doza este de 100 mg intravenos sau intramuscular zilnic timp de 7 zile, urmată de tiamină orală. Există o reversibilitate promptă în câteva ore de la administrarea tiaminei, în special semnele oculare și mai târziu ataxia.
- Magneziul este adesea necesar deoarece este un cofactor necesar pentru funcționarea normală a enzimelor dependente de tiamină.
- Soluțiile intravenoase de glucoză nu trebuie administrate în special la pacienții subnutriți, deoarece acestea pot epuiza rezerva de vitamine B a pacientului și fie precipită boala Wernicke la un pacient neafectat anterior, fie pot provoca o agravare rapidă a unei forme precoce a bolii.

Î. Ce este psihoza lui Korsakoff?

- Această boală metabolică a sistemului nervos central indusă de deficit de tiamină afectează predominant memoria. Aceasta se caracterizează prin confabulare și defect în memoria retentivă (defect grav în stocarea de noi informații și învățare).
- Poate urma encefalopatiei lui Wernicke sau se poate dezvolta de la sine.
- Simptomele includ:
 - Apatie, somnolență și confuzie globală.
 - Taifas.
 - Stare amnezică caracterizată prin lacune mari în memorie (atât pierderi de memorie anterogradă, cât și retrogradă).
- Psihoza lui Korsakoff este componenta psihică a encefalopatiei lui Wernicke. Atunci când atât simptomele ataxice oculare cât și cele amneice pot fi recunoscute, boala este denumită sindrom Wernicke-Korsakoff.
- Tratamentul include tiamină parenterală (100 mg IM zilnic timp de 7 zile). Rezultatul psihozei lui Korsakoff variază. Recuperarea completă sau aproape completă are loc la mai puțin de 20% dintre pacienți. Recuperarea este graduală și incompletă la restul pacienților.

Î. Scrieți pe scurt despre caracteristicile clinice și despre managementul deficienței de niacină (pelagra).

- Pelagra (care înseamnă piele „brută”) este o encefalopatie metabolică cauzată de deficitul de niacină (nicotinamidă).

Cauze

- Aport inadecvat - Malnutriție, dieta cu porumb, dieta jowar (sorg), alcoolism cronic, anorexie nervoasă
- Malabsorbție - Consultați mai înainte
- Indusă de medicamente - 6-mercaptopurină, 5-fluorouracil, azatioprină, carbamazepină, izoniazidă, fenitoină și fenobarbitonă

Caracteristici clinice

1. Dermatită.
2. Diaree. **3Ds**
3. Demență.
 - Simptomele mentale precoce includ: Insomnie. Oboseală.
 - Anxietate, nervozitate și iritabilitate. Simptome depresive. Caracteristicile demenței.

- Afectarea măduvei spinării:
 - Implicarea coloanelor posterioare și laterale.
 - Sindrom paretic spastic caracterizat prin slăbiciune spastică a picioarelor, cu absență a reflexelor abdominale și tendințe crescute, clonus și răspunsuri plantare extensoare.
- Manifestări ale pielii:
 - Eritem simetric peste părțile corpului expuse la lumina soarelui, în special gâtul (erupție cutanată la colier sau guler lui

Casal).

- Dermatita - A. Dermatitis acută caracterizată prin fisurare a veziculelor, exudație, cruste și ulcerații.
- B. Dermatitis cronică caracterizată prin aspre, îngroșarea și pigmentarea maronie a pielii.
- Afectarea tractului alimentar:
 - Anorexie, greață, disfație, glosită, stomatită unghiulară, cheiloză și diaree.

management

- *Oral* 100 mg nicotină a m i de la fiecare 6 ore.
- Dieta nutritivă și dieta bogată în proteine.
- Suplimentarea altor complexe de vitamine B cu fier și acid folic.

Î. Dă o scurtă descriere a fluorozei.

- Acest lucru se întâmplă atunci când conținutul de fluor de apă este ridicat (>3 până la 5 ppm).
- Se estimează că peste 62 de milioane de oameni din India suferă de fluoroză dentară, scheletică și non-scheletică.
- Fluoroza dentară.
 - Pestișă dinților în care smalțul își pierde strălucirea, devine aspră, pigmentată, cu sâmburi și casantă (dinți fluorotici).
 - Mai târziu, dinții devin duri și fragili.
- Fluoroza scheletică.
 - Scleroza oaselor, în special a coloanei vertebrale, a pelvisului și a membrelor.
 - Calcificare ligamentară, calcificare a membranei interosoase și calcificare a inserțiilor tendinoase.
 - În stadiile incipiente, dureri în oase și articulații, slăbiciune musculară și rigiditate a articulațiilor
 - Mai târziu, osteoporoza.
 - În cele din urmă, vertebrele fuzionează.
- Slăbiciune, anemie, scădere în greutate, oase fragile și articulații rigide.

Q. Descrieți stomatita unghiulară.

- Aceasta se referă la crăparea epitelului la marginile buzelor. Stomatita unghiulară poate fi cauzată de:
 - Anemia prin deficit de fier.
 - Deficitul de riboflavină.
 - Deficit de piridoxină (B6).
 - Deficitul de niacină.
 - Herpes labial la unghiul gurii.
- Stomatita unghiulară este asociată cu cheiloza în deficit de niacină și pelagra.

Î. Scrieți o scurtă notă despre cauzele, factorii de risc și tratamentul obezității.

- Termenul de obezitate implică excesul de țesut adipos măsurat prin următoarele:
 - Indicele de masă corporală (IMC). Este definită ca greutatea persoanei (kg) împărțită la pătratul înălțimii persoanei (metri). OMS a recomandat următoarele standarde pentru definițiile obezității și alți termeni:
 - Obezitate: **IMC** >30 kg/m².
 - Excesul de greutate: **IMC** 23,1-29,9 kg/m².
 - Normal: **IMC** 18,5-23 kg/m².
 - Subpondere: **IMC** <18,5 kg/m².
 - Greutatea corporală ideală pentru înălțime. Se calculează înmulțind pătratul înălțimii în metri cu 22,5.
 - Excesul de greutate: mai mult de 10% din greutatea corporală ideală.
 - Obezitate: peste 20% din greutatea corporală ideală.
 - Subpondere: mai puțin de 20% din greutatea corporală ideală.
- *pliului* cutanat .
 - Estimată folosind șublere speciale.

- Grosimea pliului cutanat măsurată pe regiunile triceps, biceps, subscapular și suprailiac.
 - Grosimea normală a pliului cutanat al tricepsului la bărbați—12,5 mm.
 - Grosimea normală a pliului cutanat al tricepsului la femei - 16,5 mm.
 - Circumferința taliei și raportul dintre talie și șold.
 - Măsurarea taliei la cel mai îngust segment dintre cutia toracică și crestele iliace. Circumferința taliei >80 cm la femei și >90 cm la bărbați indică obezitate abdominală.
- Măsurare maximă peste fese ca măsurare a șoldului. Raportul talie:șold <0,8 la femei și <0,9 la bărbați - normal.
Raportul talie: șold > 0,8 la femei și > 0,9 la bărbați - anormal.

Cauze

Obezitate simplă

- Inactivitate fizică
- Obiceiuri alimentare
- Factori psihologici (alimentarea excesivă poate fi o simptom de depresie, anxietate și frustrare) •
- Factori genetici

Obezitate secundară

- Hipotiroidism
- Sindromul Cushing
- fi o • Tulburări hipotalamice
- Diabet zaharat
- Sindromul Pickwickian
- Sindromul Laurence-Moon-Biedl
- Medicamente - acid valproic, carbamazepină, antidepressive, corticosteroizi, antipsihotice, litium și glipizidă

Factori genetici

Rolul leptinei

- Leptina este un hormon produs de celulele țesutului adipos. Controlează aportul alimentar și consumul de energie. Acționează asupra receptorilor de leptină (exprimați în regiuni specifice ale hipotalamusului) pentru a activa și regla expresia ARNm a neuropeptidelor cheie hipotalamice, [de exemplu, pro-opiomelanocortin (POMC)].
- Un defect al genei leptinei sau al receptorului acesteia poate produce obezitate.
- Dintre persoanele obeze, unele au un nivel scăzut de leptină în sânge, în timp ce majoritatea au niveluri ridicate de leptină, indicând rezistența periferică la acțiunile sale.
- Gena leptinei defectuoasă sau receptorul leptinei poate fi responsabilă doar pentru o minoritate de pacienți cu obezitate.

Lipoprotein Lipaza

- Sintetizată de adipocite.
- Induce obezitatea prin depunerea de grăsime în țesutul adipos.
- O cauză neobișnuită a obezității.

Riscuri asociate cu obezitatea

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Boala coronariană • Diabet zaharat de tip 2 și rezistență la insulină • Hipertensiune arterială • Accident vascular cerebral • Cancer de sân, de endometru și de colon • Vene varicoase • Depresie | <ul style="list-style-type: none"> • Colelitiază dislipidemie • Sindromul de apnee în somn • Osteoartrita • Creșterea mortalității de toate cauzele • Tromboză venoasă profundă |
|--|--|

Tratament

Goluri

- Încercați inițial să reduceți greutatea cu aproximativ 10% față de valoarea inițială. Se încearcă o reducere suplimentară în greutate după succesul inițial.
- Reduceți greutatea cu o rată de aproximativ 1/2-1 kg pe săptămână timp de 6 luni.

Terapie dietetică

Dieta cu conținut scăzut de grăsimi

- Încurajați dietele sărace în calorii și cu conținut scăzut de grăsimi. Reducerea este de obicei la aproximativ 500 de calorii pe zi.
- Reducerea grăsimilor, fără a reduce kaloriile totale, nu este suficientă.
 - Dietele cu conținut scăzut de grăsimi au o densitate energetică mai mică decât dietele bogate în grăsimi și, deoarece oamenii răspund mai degrabă la volumul de alimente consumate decât la calorii, acest lucru ar trebui să conducă la un aport energetic mai mic.
 - Dietele cu conținut scăzut de grăsimi au, de asemenea, un conținut mai mare de fibre și acest lucru poate crește, de asemenea, sațietatea.
- Din păcate, mulți pacienți nu pot menține o dietă cu conținut scăzut de grăsimi pentru o perioadă lungă de timp.

Dieta foarte scăzută în carbohidrați sau dieta Atkins

- Utilizarea unei diete foarte scăzute în carbohidrați, dar cu grăsimi saturate normale sau bogate.
- S-a descoperit că produce o pierdere în greutate echivalentă cu cea produsă de dieta cu conținut scăzut de grăsimi, dar nu există date mai mari de 1 an.
- Aceste diete funcționează prin reducerea aportului caloric prin eliminarea unei game largi de alimente bogate în carbohidrați.
- Colesterolul LDL poate crește cu aproximativ 2-3%.
- Constipația este o altă problemă.

Dieta bogată în proteine

- Se folosește de efectul de sațiere crescut al proteinelor cu reducerea carbohidraților. Grăsimea este menținută la un nivel scăzut de 30%.
- Aceste diete bogate în proteine și sărace în carbohidrați induc arderea grăsimilor și cetoză ușoară, ceea ce duce la suprimarea foamei și la promovarea sațietății.
- Pacienții cu insuficiență renală au o scădere mai mare a funcției renale cu un aport mai mare de proteine.
- Aportul ridicat de proteine din dietă crește excreția urinară de calciu cu risc potențial de pierdere osoasă și formare de pietre de calciu.
- Risc crescut de cancer colorectal, dacă se consumă o cantitate crescută de carne roșie.

Exerciții fizice

- Reduce grăsimea abdominală și crește capacitatea cardiorespiratorie.
- Exercițiile fizice moderate trebuie făcute timp de 30-45 de minute/zi și 3-5 zile pe săptămână.

Modificarea comportamentului

- Este un adjuvant util pentru dietă și exerciții fizice.
- Pacienții au adesea nevoie de motivație pentru a pierde în greutate.

Farmacoterapia

- Terapie dietetică, exercițiile fizice și modificarea comportamentului trebuie luate în considerare înainte de a utiliza medicamente.
- Medicamentele pot fi utilizate dacă **IMC** este de $27-30 \text{ kg/m}^2$.
- Pot fi utilizate și medicamente, dacă IMC este de $27-30 \text{ kg/m}^2$ și pacientul are un risc crescut:
 - etnie asiatică.
 - Boală legată de supraponderalitate/obezitate care se poate ameliora odată cu pierderea în greutate, cum ar fi diabetul de tip 2, apneea obstructivă în somn și dislipidemia obezității.
- Pacientul trebuie monitorizat pentru siguranță pe tot parcursul.
- Dacă pacientul nu a pierdut cel puțin 5% din greutatea corporală până în săptămâna 12 de utilizare a medicamentelor, luați în considerare întreruperea tratamentului.
- Medicamentele aprobate în prezent sunt orlistat și lorcaserin și combinația de fentermină-topiramă.

Sibutramină

- Noradrenalina cu acțiune centrală și inhibitor al captării serotoninei.
- Suprimă pofta de mâncare.
- Împreună cu modificarea stilului de viață oferă o pierdere medie în greutate de aproximativ 4,5 kg la 1 an.

- Doza este de 10-15 mg/zi.
- Efectele secundare includ gură uscată, constipație, dureri de cap și insomnie.
- Produce o creștere a frecvenței cardiace în funcție de doză și poate crește tensiunea arterială și evenimentele cardiovasculare
- Retras din cauza efectelor cardiovasculare.

Orlistat

- Se leagă de lipazele intestinale și pancreatice din intestin, reducând absorbția trigliceridelor alimentare, a colesterolului și a vitaminelor liposolubile.

- Dozați 120 mg de trei ori pe zi cu mesele.
- Produce modificări favorabile ale colesterolului total, nivelului de colesterol LDL, acizilor grași liberi, HbA1c și sensibilității la insulină.
- Efectele secundare includ scaune grase, urgență fecală, diaree, flatulență, incontinență fecală, balonare și dureri abdominale care pot fi reduse la minimum printr-o dietă săracă în grăsimi.
- Malabsorbția grăsimilor crește riscul de deficit de vitamina D, E și β -caroten. Se recomandă suplimentarea zilnică cu vitamine liposolubile, care trebuie luată între mese.

Rimonabant

- Medicament care blochează endocannabinoid-CB(1) care are acțiuni atât centrale, cât și periferice pentru a reduce greutatea și factorii metabolici legați de greutate, cum ar fi creșterea adiponectinei și reducerea acizilor grași liberi circulanți.
- Efectele secundare includ greață, diaree, anxietate și depresie (inclusiv risc crescut de suicid).
- Retragerea din cauza efectelor secundare grave.

Lorcaserin

- Aprobat pentru a fi utilizat ca adjuvant la o dietă cu conținut scăzut de calorii și la activitate fizică pentru gestionarea cronică a greutateii.
- Acționează prin activarea receptorului serotonininei 2C din creier, ceea ce duce la creșterea sațietății și scăderea foametei.
- Doza, 10 mg de două ori pe zi.
- Trebuie luate precauții la pacienții care iau medicamente serotoninergice. Acest lucru poate duce la sindromul serotoninergic. La pacienții diabetici poate apărea hipoglicemie.
- Efectele secundare includ dureri de cap, oboseală, greață, gură uscată, amețeli și constipație.

Fentermină-Topiramat

- Această combinație a fost aprobată pentru utilizare la pacienții obezi, împreună cu restricții alimentare și modificări ale stilului de viață.
- Topiramatul este contraindicat în sarcină; prin urmare, se recomandă ca testarea de sarcină să fie făcută înainte de a începe tratamentul și apoi în fiecare lună pentru a se asigura că pacientele nu sunt însărcinate în timp ce iau medicamentul.
- Combinația agravează depresia și ideea suicidară; poate provoca, de asemenea, tulburări de dispoziție, anxietate și insomnie.

Alții

- Patru agenți simpatomimetici sunt aprobați pentru utilizare pe termen scurt. Acestea sunt fentermina, dietilpropion, benzfetamina și fendimetrazina.
- Acești agenți produc un beneficiu modest de pierdere în greutate, provocând sațietate timpurie.
- Contraindicat la pacienții cu boală coronariană, hipertensiune arterială, hipertiroidism și la pacienții cu antecedente de abuz de droguri.

Chirurgie

- Cunoscută ca chirurgie bariatrică.
- Util la pacienții cu IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ când alte metode au eșuat și la pacienții cu IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ care au probleme medicale, fizice sau psihosociale identificabile asociate cu obezitatea lor.
- Mortalitatea perioperatorie variază de la 0,05 la 0,5%, în funcție de metoda utilizată.
- Diverse opțiuni includ:
 - Cablajul maxilarului (rar realizat).
 - Șunt jejunoileal.
 - Produce evenimente adverse semnificative pe termen lung, cum ar fi deshidratarea, dezechilibrul electrolitic, calculii renali cu oxalat de calciu, ciroza și malnutriția proteino-calorică.
 - Se face rar în prezent.
 - Gastroplastie sau gastrectomie cu mânecă.
 - Bypass gastric prin gastrojejunostomie retrocolică (bypass gastric Roux-en-Y).
 - Bandă gastrică reglabilă laparoscopică.
 - Implică plasarea laparoscopică a unei benzi gonflabile de silicon în partea superioară a stomacului, lăsând o pungă gastrică mică care se umple rapid și se golește lent. Acest lucru induce un sentiment de sațietate după consumul de cantități mai mici de alimente și senzația de a nu fi foame.

Balonul benzii este conectat la un port de acces subcutanat. Acest lucru permite adăugarea sau îndepărtarea lichidului din sistem, controlul cât de strânsă este banda și, prin urmare, cât de multă mâncare poate fi consumată. Cea mai sigură, mai puțin invazivă și eficientă procedură.

- Liposuctie.

Are ca rezultat o reducere semnificativă a masei grase și a greutății, nu îmbunătățește sensibilitatea la insulină sau factorii de risc pentru boala coronariană.

Capitolul 12

Psihiatrie

Î. Dă o scurtă descriere despre psihoză.

- Prezența stării mentale în care aprecierea realității este afectată, evidențiată de prezența simptomelor psihotice, cum ar fi iluzii, halucinații, tulburări de dispoziție și comportament bizar.
- Include schizofrenia și tulburările de dispoziție.

Caracteristici clinice

<ul style="list-style-type: none"> • Simptome pozitive <ul style="list-style-type: none"> • Iluzii și halucinații • Tulburare formală de gândire • Simptome negative <ul style="list-style-type: none"> • Afect plat • Sărăcia de gândire • Lipsa de motivare • Retragerea socială 	<ul style="list-style-type: none"> • Simptome cognitive <ul style="list-style-type: none"> • Distractibilitatea • Memoria de lucru afectată • Funcția executivă afectată • Simptome ale stării de spirit <ul style="list-style-type: none"> • Depresie • Altitudine (manie) • Anxietate/panica/perplexitate • Agresivitate/ostilitate/comportament suicidar
--	--

Halucinații

- Halucinațiile înseamnă lucruri care nu sunt cu adevărat acolo.
- Halucinații auditive: auzirea vocilor oamenilor care vorbesc cu pacientul chiar și atunci când nu este nimeni în apropiere.
- Inserarea gândurilor: sentimentul că gândurile sunt puse în mintea pacientului.
- Retragerea gândurilor: sentimentul că gândurile sunt scoase din mintea pacientului.
- Difuzarea gândirii: sentimentul că alți oameni sunt conștienți de gândurile pacientului.

Iluzii

- Iluziile sunt convingeri care sunt menținute în ciuda dovezilor evidente contrare.
- Amăgirea controlului sau pasivității: sentimentul de a fi sub controlul sau influența unei forțe exterioare.
- Iluzii de referință: sentimentul că programele de la televiziune sau radio au o semnificație specială pentru pacient.
- Iluzii de persecuție: sentimentul că pacientul este selectat pentru un tratament special sau că există o conspirație împotriva pacientului.
- Iluzii de grandoare: te simți special, cu abilități sau putere neobișnuite.
- Iluzii de vinovăție: sentimentul că pacientul a păcătuț sau a făcut ceva care merită pedeapsă.

Diagnostic diferențial

Alte cauze ale simptomelor psihotice

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Amfetamine/stimulente • Halucinogene • Canabis • Epilepsia lobului temporal • sistemului nervos central (ex. HIV) • boala Huntington • Traumatism cerebral | <ul style="list-style-type: none"> • Boli cerebrale • Tumori cerebrale • Boala Cushing, utilizarea de steroizi • Tirotoxicoza • Hiperparatiroidism • Lupus eritematos sistemic • Boala Wilson |
|--|--|

Q. Discutați etiologia, manifestările clinice și managementul schizofreniei.

Î. Scrieți o scurtă notă despre simptomele pozitive ale schizofreniei și simptomele de prim rang ale schizofreniei.

- Schizofrenia este un grup de tulburări caracterizate prin perturbări ale limbajului, percepției, cogniției și comportamentului.

Etiologie

- Au fost identificați o serie de factori care predispun la, sau precipită sau susțin schizofrenia. Sunt:
 - Schizofrenia se poate transmite genetic.
 - Mediul familial poate influența evoluția bolii. Un mediu familial foarte emoțional contribuie la recidive.
 - Stresuri psihologice cum ar fi evenimentele adverse ale vieții.
 - Un vector viral sau anomalii de dezvoltare precoce în unele cazuri.
 - Unele cazuri de schizofrenie sunt asociate cu mărirea ventriculară cerebrală, ceea ce indică faptul că schizofrenia este însoțită de atrofia cerebrală.
 - Sindromul de schizofrenie poate fi asociat cu epilepsia lobului temporal, coreea Huntington, tumori cerebrale și boli demielinizante. Aceasta este cunoscută sub numele de schizofrenie simptomatică.
 - Schizofrenia este asociată cu o hiperactivitate funcțională a sistemelor neuronale dopaminergice din zonele mezolimbice și mezocorticale.

Tipuri

- Există patru tipuri majore de tulburări schizofrenice - catatonice, dezorganizate, paranoide și nediferențiate.
- Pacienții schizofrenici pot fi, de asemenea, clasificați ca tip I sau tip II.
 - Pacienții de tip I au o predominanță a simptomelor „pozitive”, dimensiunea ventriculară normală și un răspuns bun la medicamentele antipsihotice.
 - Pacienții de tip II au o predominanță a simptomelor „negative”, dimensiunea ventriculară crescută și un răspuns slab la medicamentele antipsihotice.

Caracteristici clinice

- Manifestările clinice pot fi considerate sub trei rubrici; simptomele de prim rang (care sugerează cu tărie un diagnostic de schizofrenie), alte simptome cu semnificație diagnostică mai mică și simptomele negative. Grupele I și II formează împreună simptomele pozitive.

Simptome de prim rang	Alte simptome	Simptome negative
<ul style="list-style-type: none">Inserarea gânduluiDifuzarea gândiriiSentimente de pasivitateHalucinații auditivePercepții delirante	<ul style="list-style-type: none">CatatonieTulburare de gândireNeologismeIluzii – grandioase, paranoice, sexuale sau religioaseHalucinații vizuale, tactile, olfactive sau gustativeSchimbarea afectivă	<ul style="list-style-type: none">Retragerea socialăSărăcia de vorbirePlaneitatea afectului

management

Medicamente neuroleptice (medicamente antipsihotice)

- Este convențional să începeți cu clorpromazină 100 mg de trei ori pe zi, crescând treptat doza până la maximum 1500 mg pe zi sau până când simptomele dispar. Pot fi necesare doze mai mari dacă pacientul este agresiv sau agitat.
- Când simptomele s-au ameliorat, de obicei se reduce doza sau se trece la neuroleptice intramusculare cu acțiune prelungită (de exemplu flufenazină 20-100 mg sau flupentixol 40-200 mg o dată la 2 săptămâni).
- Medicamentele antipsihotice blochează atât grupele D₁ cât și D₂ ale receptorilor dopaminergici. Acest lucru are ca rezultat o incidență ridicată a caracteristicilor extrapiramidale cu utilizarea lor. De asemenea, blochează receptorii adrenergici și colinergici și provoacă o serie de reacții adverse. Un efect advers rar este sindromul neuroleptic malign.
- Antipsihoticele mai noi includ clozapina, risperidona și olanzapina. Deși eficacitatea este similară cu medicamentele mai vechi, acestea sunt mai bine tolerate.

Măsuri sociale

- Acești pacienți se descurcă cel mai bine într-un mediu care are o rutină regulată și previzibilă. Simptomele pozitive sunt - exacerbate în situații emoționale foarte încărcate, în timp ce simptomele negative sunt induse în medii care sunt substimulante.

Î. Ce sunt tulburările afective (tulburările de dispoziție)? Cum le clasificați?

Î. Care sunt indicii pentru tulburările bipolare?

- Tulburările afective (dispoziției) se caracterizează printr-o tulburare a dispoziției, fie depresie, fie manie.

Clasificarea tulburărilor de dispoziție

- Termenul de tulburare unipolară este folosit atunci când recidivele iau întotdeauna o formă depresivă.
- Termenul de tulburare bipolară este folosit atunci când recidivele sunt atât maniacale, cât și depresive.
- Tulburările afective (dispoziției) pot fi clasificate în primare și secundare.
 - Termenul de tulburare afectivă primară este folosit atunci când episoadele afective (manie sau depresie) nu sunt secundare nici unei alte boli psihice sau fizice.
 - Termenul de tulburare afectivă secundară este folosit atunci când episoadele afective sunt secundare unei alte boli psihice sau fizice.

Clasificarea tulburărilor bipolare

Tulburarea bipolară I

- Cel puțin un episod de manie pe viață și de obicei (dar nu neapărat) episoade de depresie
- Poate include și episoade de hipomanie

Tulburarea bipolară II

- Episoade de hipomanie și depresie. Fără episoade maniacale

Indicii pentru tulburările bipolare

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Senzație de energie și „conectat” Căutând în mod excesiv stimularea Aveți nevoie de mai puțin somn Iritabil dacă este oprit de la realizarea ideilor Dezinhibat | <ul style="list-style-type: none"> Cheltuirea banilor într-un mod neobișnuit sau inadecvat Indiscret și nerespectând granițele sociale Având o autoreglare slabă Făcând planuri excesiv de creative și grandioase Întâmpinați dificultăți în a discuta problemele în mod rațional sau matur |
|---|--|
- Ofensator sau insensibil la nevoile altora
 - Raportarea experiențelor senzoriale îmbunătățite

Q. Discutați despre manifestările clinice și managementul depresiei.

- Tulburările depresive sunt caracterizate prin stare de spirit scăzută persistentă, pierderea interesului și a plăcerii și energie redusă. Ele afectează adesea funcționarea de zi cu zi.
- Tulburarea depresivă majoră se caracterizează prin unul sau mai multe episoade depresive majore (adică cel puțin 2 săptămâni de dispoziție depresivă sau pierderea interesului însoțită de cel puțin patru simptome suplimentare de depresie).

Caracteristici clinice

Psihologic

- Dispoziția depresivă (disforică) este cea mai caracteristică trăsătură. Pot exista variații diurne ale stării de spirit, starea depresivă fiind cea mai gravă dimineața devreme sau seara.
- Pierderea plăcerii în **viață** și pierderea interesului pentru sine și pentru ceilalți.
- Stima de sine scăzută și idei de lipsă de speranță și lipsă de valoare.
- Autoînvinovățire și sentimente de vinovăție excesivă sau inadecvată.
- Caracteristicile psihotice (de exemplu, halucinații, iluzii etc.) pot fi prezente, o astfel de afecțiune este cunoscută sub numele de depresie psihotică.

Somatic

- Tulburările de somn pot apărea ca insomnie inițială, trezire dimineața devreme sau hipersomnie.
- Oboseală, dureri de cap și diverse alte dureri.
- Anorexie, scădere în greutate sau creștere în greutate și constipație.
- Concentrare slabă, întârziere psihomotorie și libido redus.

Diagnostic

1. Dispoziție depresivă cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi, așa cum este indicat fie de raportul subiectiv (de exemplu, se simte trist, gol, fără speranță) sau observațiile făcute de alții (de exemplu, pare în lacrimi)
2. Diminuarea semnificativă a interesului sau a plăcerii pentru toate sau aproape toate activitățile în cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi
3. Pierdere semnificativă în greutate atunci când nu ținem dietă sau creșterea în greutate (de exemplu, o modificare de peste 5% din greutatea corporală într-o lună) sau scăderea sau creșterea apetitului aproape în fiecare zi
3. Pierderea energiei sau oboseala aproape în fiecare zi
4. Pierderea încrederii în sine sau a stimei de sine
5. Gânduri recurente de moarte sau sinucidere sau orice comportament suicidal
6. Scăderea capacității de a gândi sau de concentrare sau indecizie, aproape în fiecare zi
7. Sentimente nerezonabile de auto-reproș sau vinovăție excesivă sau inadecvată, aproape în fiecare zi
8. Agitație sau retard psihomotorie, aproape în fiecare zi
9. Insomnie sau hipersomnie, aproape în fiecare zi
10. Schimbarea apetitului (scăderea sau creșterea odată cu modificarea corespunzătoare a greutății)

Notă: 1. Simptomele 1 și/sau 2 și oricare alte 4 trebuie să fie prezente timp de cel puțin 2 săptămâni
 2. Simptome care nu sunt cauzate de o afecțiune medicală, o substanță sau o doliu

management

- În depresia bipolară acută, un stabilizator de dispoziție fie singur, fie în combinație cu un antidepresiv este eficient. Stabilizatorul de dispoziție cu efecte antidepresive dovedite în depresia bipolară includ litium, lamotrigină, quetiapina și olanzapina.
- Un medicament antidepresiv triciclic (de exemplu ami triptilină) a fost prima alegere anterior. La cei care nu au răspuns la aceasta, a fost încercat un inhibitor de monoaminooxidază (IMAO) sau mianserina.
- Cu toate acestea, în prezent, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) au înlocuit antidepresivele triciclice ca medicamente de elecție în tratamentul tulburărilor depresive. Acești agenți sunt mai bine tolerați și sunt relativ mai siguri, dacă sunt administrați în supradoză. ISRS includ fluoxetina, sertralina, fluvoxami și citalopram.
- Un alt agent este venlafaxina care inhibă recaptarea norepinefrinei și a serotoninei.
- Terapia cognitivă în combinație cu antidepresive poate fi benefică în unele cazuri.
- Imipramina și sertralina sunt utile la pacienții cu depresie psihotică.
- Terapia electroconvulsivă (ECT) este indicată în situații selectate - de exemplu, la cei cu risc crescut de sinucidere, stupor depresiv, simptome psihotice și când antidepresivele au fost ineficiente.

Î. Care sunt manifestările clinice ale maniei? Oferiți o schiță amplă a managementului.

Q. Definiți hipomania.

Caracteristicile clinice ale maniei

- Starea de spirit este ridicată și expansibilă, cu o senzație de bine.
- Încredere înaltă și stima de sine cu idei grandioase.
- Foarte energic, cu activitate motorie crescută.
- Pacientul este mai vorbăreț decât de obicei, cu o presiune de a continua să vorbească.
- Gândurile vin rapid și sar de la un subiect la altul (fuga de idei).
- Creșterea apetitului și scăderea nevoii de somn.
- Poate apărea promiscuitate sexuală.

Hipomania

- Episoade de stare patologică crescută (și/sau iritabilă) de cel puțin câteva zile.
- Simptome caracteristice asociate și schimbări comportamentale care indică dezinhibirea, judecata slabă, grandiozitatea și viteza crescută a gândurilor, a vorbirii și a comportamentului.
- Diferit distinct de funcționarea normală a individului.
- Fără tulburări funcționale marcate, trăsături psihotice sau spitalizare.

Diagnostic

1. Dispoziție anormal și persistent crescută, expansivă sau iritabilă
2. Distractibilitatea

3. Indiscreții (de exemplu, cumpărături, activități sexuale periculoase)
4. Grandiozitatea
5. Gânduri rapide sau zbor de idei
6. Activitate — creșterea activității direcționate către obiective
7. Somn — scăderea nevoii de somn
8. Vorbăreală sau vorbire presată

Notă: Simptomele 1 și oricare alte 3 trebuie să fie prezente cel puțin 4 zile în manie și timp de 7 zile în hipomanie

management

- Atacurile maniacale pot fi suprimate cu litiu, valproat, carbamazepină sau antipsihotice atipice (de exemplu olanzapină, aripiprazol, quetiapină sau risperidonă).
- De asemenea, adăugați medicamente neuroleptice (haloperidol, clorpromazină) sau benzodiazepine pentru a calma sau a seda starea de spirit până când agentul stabilizator al dispoziției își face efectul (aproximativ 1 săptămână).
- ECT în cazuri rezistente.
- Carbonatul de litiu și carbamazepina sunt utile profilactic.

Î. Cum clasificați tulburările de anxietate? Oferiți o scurtă descriere a tratamentului tulburărilor de anxietate.

Q. Descrieți tulburarea de panică.

Î. Discutați despre tulburarea de anxietate generalizată.

Î. Ce este tulburarea de stres posttraumatic (PTSD)?

Î. Cum clasificați tulburările fobice? Faceți o scurtă descriere a acestor tulburări.

Î. Oferiți o scurtă descriere a clasificării tulburărilor de anxietate.

Stări de anxietate	Tulburări fobice
<ul style="list-style-type: none"> • Tulburare de panică • Tulburare de anxietate generalizată • Tulburare de stres posttraumatic 	<ul style="list-style-type: none"> • Agorafobie • Fobie socială
	(PTSD) • Fobie simplă

Tulburare de panică

- Există atacuri recurente de anxietate severă care sunt bruște și imprevizibile. În timpul atacurilor, simptomele fizice sunt proeminente și includ palpitații, dureri în piept, dificultăți de respirație, transpirații, frisoane, greață, tremur, frica de a muri sau de a pierde controlul, amorțeală și senzație de detașare. Acestea durează 10-15 minute.
- Poate fi însoțită de agorafobie, o evitare a situațiilor în care o persoană se poate simți prinsă și incapabilă de a scăpa.
- Între atacuri, pacientul este liber de anxietate.

Tulburare de anxietate generalizată

- Caracterizat de îngrijorare excesivă și anxietate, care sunt greu de controlat, provoacă suferință și deteriorări semnificative și apar în mai multe zile decât nu timp de cel puțin șase luni.
- Pacienții au îngrijorare persistentă, excesivă și/sau nerealistă asociată cu alte trăsături, inclusiv tensiune musculară, tulburări de concentrare, excitare autonomă, neliniște și insomnie. Plangerile de tahicardie, dispnee și palpitații sunt rare.

- Simptomele de anxietate sunt proeminente în tulburările psihiatrice, cum ar fi boala depresivă și schizofrenia. Multe boli fizice precum hipertiroidismul, feocromocitomul, hipoglicemia, sevrajul de alcool și epilepsia lobului temporal pot imita tulburările de anxietate. Prin urmare, aceste condiții ar trebui excluse înainte de a pune un diagnostic de tulburare de anxietate generalizată.

Tulburare de stres post-traumatic (PTSD)

- PTSD se caracterizează prin accese recurente de anxietate severă, însoțite de reminiscențe vii (sau „flash-back”) ale evenimentului traumatic inițial.

- PTSD rezultă din expunerea la un eveniment traumatizant (de exemplu, o experiență militară, o agresiune fizică sau sexuală, un accident de vehicul cu motor, un dezastru natural) care a implicat moartea reală sau amenințată sau rănirea gravă a propriei persoane sau a altora.
- În mod obișnuit, pacienții reexperimentează evenimentul traumatic (de exemplu coșmaruri, flashback-uri), se angajează în evitarea stimulilor asociați cu trauma sentinelă (de exemplu, amintirea afectată a evenimentelor legate de traumă) și experimentează o reactivitate automată crescută (de exemplu, hipervigilență, iritabilitate, insomnie, răspuns crescut de tresărire).
- PTSD este clasificat fie ca acut, fie cronic (sau întârziat). În PTSD acut debutul simptomelor începe în decurs de 6 luni de la traumă sau durată simptomelor este mai mică de 6 luni. În PTSD cronic (sau întârziat), simptomele debutează la mai mult de 6 luni după traumă (întârziat) sau persistă mai mult de 6 luni (cronice).

Tulburări fobice

- Tulburările fobice cuprind un grup de tulburări având în comun anxietate severă irațională, persistentă recurentă, față de anumite obiecte, activități sau situații cu comportament secundar de evitare a stimulului fobic.
- Agorafobia: individul are o frică marcată de și astfel evită să fie singur sau să se afle în locuri publice, de exemplu, mulțimi, tuneluri și poduri.
- Fobiile sociale: Acestea sunt temeri iraționale persistente și nevoia de a evita orice situație, în care cineva ar putea fi expus la controlul altora și poate fi jenat sau umilit. Chiar și posibilitatea unei astfel de situații evocă o anxietate anticipativă. Individul este conștient că această teamă este excesivă.
- Fobie simplă: Individul experimentează o suferință semnificativă, atunci când se confruntă cu stimulul fobic sau chiar cu posibilitatea confruntării cu stimulul fobic. Individul poate prezenta simptome identice cu cele ale atacurilor de panică. Exemplele comune includ frica de înălțime (acrofobie), frica de spații închise (claustrofobie) și frica de animale.

Tratament

- Utilizarea unui ISRS – discutată separat. ISRS cresc disponibilitatea serotoninei, despre care se crede că este redusă în tulburările de anxietate.
- Utilizarea unui inhibitor selectiv al recaptării serotoninei-norepinefrinei (de exemplu, venlafaxină).
- Agenții anxiolitici, cum ar fi benzodiazepinele (de exemplu, lorazepam, alprazolam, clonazepam) pot fi utilizați ca adjuvant temporar pentru a ajuta la minimizarea anxietății, în special la începerea unei terapii cu medicamente. Utilizarea lor pe termen lung ar trebui evitată, deoarece poate duce la toleranță și crește riscul de abuz sau dependență.
- Terapie cognitiv-comportamentală care presupune abordarea distorsiunilor cognitive, psihoeducație, exerciții de respirație, relaxare musculară progresivă și expunere progresivă.

Î. Discuțați pe scurt despre tulburarea obsesiv-compulsivă.

- Grupate anterior sub tulburări de anxietate.
- Obsesiile sunt gânduri persistente intruzive. Compulsiile sunt comportamente intruzive. Încercările făcute de a ignora sau suprima gândul obsesiv nu au de obicei succes. Actul compulsiv este realizat cu un sentiment de constrângere subiectivă cuplat cu dorința de a rezista constrângerii. Individul recunoaște în general lipsa de sens a comportamentului și nu obține plăcere din desfășurarea activității, deși oferă o eliberare de tensiune.
- Exemplele sunt verificarea repetată pentru a fi sigur că ușa a fost încuiată, spălarea repetată a mâinilor și curățenia extremă.

Tratament

- Psihoterapie.
- Farmacoterapia.
 - ISRS, inclusiv fluoxetină, fluvoxamină și citalopram.
 - Antidepressive triciclice, în special clomipramină.

Î. Dă o scurtă descriere a isteriei.

Î. Scrieți o scurtă notă despre tulburarea de conversie și tulburarea de disociere.

Q. Explicați pe scurt amnezia isterică și sindromul Briquet (tulburare de somatizare).

- Isteria este un sindrom caracterizat printr-o pierdere sau distorsiune a funcției neurologice, neexplicat în totalitate prin boala organică. Pacientul dezvoltă simptome și semne de boală (mentală, fizică sau ambele) pentru un câștig real sau imaginat, fără a fi pe deplin conștient de motivul de bază.

- Isteria are o manifestare proteică și poate simula orice boală. În termeni psihanalitici, isteria a fost văzută ca o modalitate dezadaptativă de a face față unui conflict psihologic nerezolvat, adică prin îmbolnăvirea. Pacientul obține astfel câștig primar prin ameliorarea conflictului și câștig secundar prin obținerea simpatiei și atenției celorlalți sau prin evitarea responsabilităților cotidiene.

Caracteristici clinice

- Două variante principale ale isteriei sunt tulburarea de conversie și tulburarea de disociere.

Tulburarea de conversie

- Simptomele imită leziunile sistemului nervos motor sau senzorial. Există o aparentă nepreocupare (la belle indifférence) chiar și în fața unui handicap fizic grav. Prezentările frecvente sunt tulburările de mers, pierderea funcției la nivelul membrelor, afonia, pseudocrizele, pierderea senzorială și orbirea.

Tulburare de disociere

- Amnezia isterică se dezvoltă de obicei acut. Pierderea memoriei este neregulată și inconsecventă. O trăsătură caracteristică este pierderea identității personale, astfel încât pacientul nu își poate aminti numele, adresa sau alte detalii personale și de familie. Amnezia apare pentru a scăpa de anxietatea și suferința intolerabile legate de o problemă sau dificultate sau situație în care se află pacientul.
- Sindromul Briquet (tulburarea de somatizare) este o afecțiune cronică limitată aproape în întregime la femei, care debutează înainte de vârsta de 30 de ani. Caracteristicile cardinale sunt plângeri somatice multiple și recurente care afectează multe sisteme de organe pentru care se solicită asistență medicală.

Î. Descrieți sindromul Munchausen.

- Aceasta este o tulburare fictivă numită după baronul german von Munchausen, care era legendar pentru minciuna sa inventivă.
- Tulburarea este frecvent întâlnită la bărbați. Pacientul își schimbă frecvent numele și, de obicei, are o evidență a diferitelor rapoarte medicale cu istoric de „cumpărături ale medicului”.
- El fabrică un istoric convingător și se prezintă medicului cu simptome dramatice ale unei urgențe medicale.
- De obicei, el caută asistență medicală noaptea când medicii juniori sau rezidenții sunt de gardă.
- El convinge un medic neexperimentat sau un internat să întreprindă investigații complicate sau operații exploratorii.
- Abdomenul poate prezenta un „câmp de luptă chirurgical” – adică mai multe urme de cicatrice din cauza operațiilor anterioare.

Î. Care sunt simptomele și semnele comune ale abuzului de substanțe? Enumerați investigațiile necesare.

- Abuzul de substanțe este definit ca dependență psihologică și consumul intens al unei substanțe, în ciuda problemelor sociale și profesionale.
- Dependența de substanță este definită ca o afectare similară cu toleranță crescută sau prezența semnelor fizice la consumul de substanță.
- Substanțele abuzate cel mai frecvent sunt alcoolul, diazepamul, tranchilizantele, barbituricele, nicotina (fumatul), cocaina, amfetaminele, heroina, lipiciul etc.

Simptome și semne comune care sugerează abuzul de substanțe

Simptome	Semne
<ul style="list-style-type: none"> Absențe frecvente de la școală sau serviciu Istoric de traume frecvente Depresie sau anxietate Hipertensiune arterială labilă Detresă epigastrică, diaree Disfuncție sexuală Tulburări de somn 	<ul style="list-style-type: none"> Tremurături Miros de alcool pe respirație ■ Injectarea conjunctivală Hipertensiune arterială labilă Tahicardie Hepatomegalie sensibilă

Prezentarea acută se poate datora supradozajului, sevrajului, leziunilor accidentale.

Investigatii de laborator

- Un screening de urină pentru alcool și alte substanțe de abuz.
- Cele mai utile investigații pentru a confirma abuzul de alcool sunt:
 - Gamma-glu tam yl transpeptidaza (GGT) este cel mai sensibil test pentru abuzul de alcool. Este crescută la astfel de pacienți.
 - Volum corpuscular mediu (MCV) crescut, dar este mai puțin sensibil decât GGT.
 - Nivelul crescut al transferinei cu deficit de carbohidrați este foarte specific în absența bolii hepatice.

Î. Oferiți o scurtă descriere a dependenței de alcool.

- O tulburare cronică cauzată de factori genetici, psihosociali și de mediu.

Investigatii de laborator

- Vezi mai sus.

Tratament

- Două faze: detoxifiere și rehabilitare.

Detoxifiere

- Se ocupă de simptomele acute de sevraj și, prin urmare, necesită utilizarea de medicamente.
- Medicamentele aprobate includ naltrexona, disulfiramul și acamprosatul.

Disulfiram

- Alcoolul este transformat în acetaldehidă de către alcool dehidrogenază, care este descompusă în continuare de enzima acetal dehidrogenază. Disulfiramul acționează ca un factor de descurajare a consumului prin inhibarea enzimei aldehyd dehidrogenazei, crescând astfel nivelurile de substanță toxică, acetaldehida, din organism.
- Dacă pacientul consumă alcool în timpul tratamentului cu disulfiram, se acumulează acetaldehidă care duce la înroșirea feței, palpitații, greață, leșin și, în unele cazuri, colaps.
- Doza inițială este de 250 mg pe zi, care poate fi crescută la maximum 500 mg după câteva zile.
- Nu trebuie administrat pacienților cu boală hepatică activă gravă sau tulburări cardiovasculare, femeilor însărcinate sau pacienților cu tendințe suicidare.
- De asemenea, interferează cu metabolismul altor medicamente, în special antidepressivul triciclic, IMAO, heparina și unele anticonvulsivante.
- Reacțiile adverse severe sunt rare și includ infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, depresie respiratorie, convulsii și deces.

Naltrexona

- Un antagonist al receptorilor opioizi care reduce senzația de poftă. De asemenea, reduce severitatea recăderii, în special pe termen scurt.
- Doza este de 50 mg/zi într-o singură doză.
- Efectele secundare includ greață și dureri de cap.
- Terapia pe termen lung cu opioide pentru durerea cronică sau dependența de heroină este o contraindicație pentru naltrexonă, deoarece medicamentul ar putea precipita sindromul de sevraj sever.
- De asemenea, contraindicat la pacienții cu boli hepatice. Testele funcției hepatice trebuie efectuate în fiecare lună în primele luni de tratament.

Acamprosot

- Normalizează dereglarea excitației glutamatergice mediată de N-metil-D-aspartat (NMDA) care apare în retragerea alcoolului și abstinența precoce. Acest lucru reduce pofta.
- Doza este de 1998 mg/zi dacă greutatea > 60 kg și 1332 mg/zi dacă greutatea < 60 kg. Disponibil în comprimate acoperite enteric de 333 mg și trebuie administrat de trei ori pe zi.
- Reacții adverse: diaree, amețeli și dureri de cap.
- Utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență renală.

Reabilitare

- Ajută la prevenirea recăderii și dezvoltarea unui stil de viață compatibil cu abstinența pe termen lung.
- Necesită intervenții psihoterapeutice.

Î. Discutați pe scurt despre sevrajul de alcool.

- Sevrajul de alcool la o persoană alcoolică cronică se caracterizează prin manifestarea bruscă a excitației sistemului nervos central.

Caracteristici clinice

- Acestea se dezvoltă la 6-48 de ore după reducerea aportului de etanol și pot dura 2-7 zile.

Simptome minore de sevraj

- Simptomele minore de sevraj includ insomnie, tremor (tremurături), hiperreflexie, anxietate ușoară, tulburări gastro-intestinale, cefalee, diaforeza, tahicardie, palpitații, hipertensiune arterială și anorexie. Aceste caracteristici se rezolvă în 2*4-48 de ore.

Halucinoza alcoolică

- Aceasta se referă la halucinațiile care se dezvoltă în 12-24 de ore de la abținerea și se rezolvă în 48-72 de ore.
- Halucinațiile sunt de obicei vizuale, deși pot apărea și fenomene auditive și tactile. Spre deosebire de delirium tremens, halucinoza alcoolică nu este asociată cu tulburarea senzorială.

Convulsii de sevraj

- Crizele asociate sevrajului sau „crizele de rom” sunt convulsii tonico-clonice generalizate care apar de obicei în 7-48 de ore de la ultima băutură, dar pot apărea după numai 2 ore de abținere. Convulsiile au o perioadă postictală mică sau deloc.
- Aproximativ, 3% dintre alcoolicii cronici au convulsii asociate sevrajului și, dintre acești pacienți, 3% dezvoltă status epilepticus.
- Aproximativ o treime dintre pacienții care dezvoltă delirium tremens au o criză anterioară de sevraj de alcool.

Delirium Tremens

- De obicei, începe între 48 și 96 de ore după ultima băutură și durează 1-5 zile. Dacă caracteristicile precoce de sevraj de alcool nu sunt tratate, aproximativ 5% dintre pacienți vor evolua spre delirium tremens.
- Caracteristicile clinice includ halucinații, dezorientare, tahicardie, hipertensiune arterială, febră scăzută (uneori grad înalt), agitație, diaforeză și pupile dilatate.
- Pacienții pot fi deshidratați ca urmare a diaforezei, hipertermiei, vărsăturilor și tahipneei.
- Hipokaliemia, hipomagnezemia și hipofosfatemia sunt frecvente.
- Moartea apare în 5% din cazuri și se datorează de obicei aritmii, pneumonie sau dezechilibru electrolitic.

Diagnostic diferențial

- Sindromul de sevraj la alcool poate fi confundat cu mai multe afecțiuni precum encefalita, psihoza indusă de droguri, hipoglicemia (indusă de alcool), intoxicația anticolinergică și retragerea sedative-hipnotice.
- Sevrajul la opioide este asociat cu o stare psihică normală, fără febră și convulsii rare.
- Sevrajele asociate cu barbiturice și benzodiazepine progresează de obicei lent și frecvența convulsiilor este mai mare, care tind să apară mai târziu, în general în jurul a șaptea zi, comparativ cu aproximativ a doua zi în sevrajul alcoolului.

management

- Luați în considerare întotdeauna o posibilitate de afecțiuni asociate, cum ar fi pneumonie, sângerare gastrointestinală, insuficiență hepatică, pancreatită, dezechilibru electrolitic, leziuni neurologice, hipotermie sau hipertermie și traumatisme.
- Menține căile respiratorii și respirația.
- Administrați tiamină și glucoză intravenos după prelevarea probelor adecvate de sânge la pacienții cu senzorial alterat.
- În cazurile ușoare de sevraj, oferă îngrijiri de susținere sub formă de reasigurare și îngrijire medicală cu monitorizare frecventă a semnelor vitale. Dezechilibrul fluidelor și electroliților trebuie corectat.
- Benzodiazepinele (diazepam și lorazepam) sunt necesare la pacienții cu sevraj moderat până la sever. Acestea sunt utile și în controlul convulsiilor.
- P-blocantele ajută la reducerea anxietății și a tremorului.
- Utilitatea magneziului la pacienții cu convulsii legate de alcool este controversată. Antiepilepticele precum fenitoina, acidul valproic și levetiracetamul sunt de puțină folos în tratarea sau prevenirea crizelor de sevraj la alcool.

Î. Descrieți fumatul și riscurile sale pentru sănătate.

Î. Numiți medicamentele utile pentru a reduce dependența de nicotină.

Conținutul de fum de țigară

- Peste 4000 de substanțe în fumul de țigară.

Categorie	Componente
• Carcinogeni	Gudron Hidrocarburi aromatice polinucleare N-nitrozonornicotina Benzopiren Urme de metale - nichel, arsen, poloniu etc. Nitrozamină Hidrazina Clorura de vinil *
• Co-carcinogeni	Fenol Crezol Catecol
• Agent de dependență	Nicotină
• Altele	monoxid de carbon

- Fumul principal – fum care iese din piesa bucală în timpul puffării.
- Fum din flux lateral - fum care se degajă între puffături de la capătul care arde și de la capătul gurii. Conține mai mulți agenți cancerigeni în comparație cu fumul principal.

Indicele de fumat și anii de pachet

- Indicele de fumat este numărul de țigări pe zi înmulțit cu durata totală a fumatului în ani. Dacă o persoană fumează 10 țigări/zi în ultimii 15 ani, indicele său de fumat este de 150.
 - Indicele de fumat < 100—fumător ușor.
 - Indice de fumat 100-300 - fumător moderat.
 - Indice de fumat > 300 - fumător intens.
- Pachetul-ani este numărul de pachete de țigări pe zi înmulțit cu durata totală a fumatului în ani (1 pachet = 20 de țigări).
 - Riscul de a dezvolta cancer pulmonar este de 40 de ori la persoanele cu pachet-ani de 40.

Fumatul pasiv

- Cunoscut și ca fumatul pasiv, fumatul involuntar și expunerea la fumul de tutun din mediu.
- Apare atunci când fumul din produsul din tutun care arde o persoană, adică fumul din flux lateral sau fumul expirat este inhalat de către alții.
- Fumatul pasiv crește riscul de cancer, CAD, boli respiratorii și deces.

Farmacologia fumului

- Nicotina este principala substanță toxică care produce efecte acute, precum și dependență.
- Inhalarea nicotinei produce:
 - Creșterea tensiunii arteriale atât sistolice cât și diastolice.
 - Creșterea ritmului cardiac.
 - Creșterea forței contracției miocardice.
 - Creșterea excitabilității miocardului.
 - Creșterea consumului de oxigen miocardic.
 - Vasoconstricție periferică.
- Inhalarea monoxidului de carbon duce la policitemie și afectarea SNC.
- Agenții cancerigeni cresc apariția mai multor tipuri de cancer.
- Fumatul afectează mișcarea ciliară în tractul respirator, inhibă funcția macrofagelor alveolare și produce hiperplazie și hipertrofie a glandelor secretoare de mucus. Rezistența căilor respiratorii este crescută datorită contracției mușchilor netezi

prin stimularea receptorilor iritanti submucoși. De asemenea, inhibă antiproteinazele și stimulează neutrofilele să elibereze enzime proteolitice.

Efectele fumatului cronic asupra sănătății

<ul style="list-style-type: none"> • cancer • Plămân • Cavitatea bucală • Laringe • Esofag • Stomac • Vezica urinară • Rinichi • Colon • Colul uterin • Leucemie mieloidă acută 	<ul style="list-style-type: none"> • Boala coronariană • Accident vascular cerebral • Boala pulmonară obstructivă cronică • Anevrism de aortă • Boala vasculară periferică • Parodontita • Infertilitate
--	---

- Toate formele de fumat de tutun, inclusiv țigări, trabucuri, pipe, bidis și narghilea pot produce efecte negative asupra sănătății și dependență.
- Fumătorii de trabucuri și pipă tind să inhaleze mai puțin fum decât fumătorii de țigări, astfel încât riscul lor de cancer pulmonar este mai mic, dar este totuși de câteva ori mai mare decât riscul pentru nefumători.
- Apariția carcinomului cavității bucale, laringelui și esofagului este aceeași cu trabucul, pipa și țigara.
- Nu există dovezi că țigările „cu conținut scăzut de gudron” produc mai puține efecte negative la oameni.

Fumatul și bolile cardiovasculare

- Factorii majori de risc pentru CAD includ fumatul, hipertensiunea arterială și hipercolesterolemia. Prezența tuturor celor trei factori de risc crește riscul de CAD de opt ori.
- Decesele cauzate de CAD sunt cu 60% mai mari la fumători comparativ cu nefumătorii.
- Persoanele sub 40 de ani au de cinci ori mai multe șanse de a avea un atac de cord dacă fumează.
- Moartea subită este de două până la patru ori mai frecventă la fumători.
- Femeile care fumează sunt, de asemenea, predispuse la CAD.
- Accidentele cerebrovasculare mai frecvente la fumători.
- Bolile vasculare periferice mai frecvente la fumători.

Fumatul și bolile respiratorii

- Anomaliile testelor funcției pulmonare includ recul elastic și funcțiile mici ale căilor respiratorii.
- Boala pulmonară obstructivă cronică este de aproximativ 10-20 de ori mai mare la fumători.
- Bărbații fumători au o mortalitate de 4-25 de ori mai mare din cauza bolii pulmonare obstructive cronice decât nefumătorii.
- Incidenta crescută a infecției gripale la fumători.
- Cancerele laringelui și pulmonare frecvente la fumători.

Fumatul și tractul gastrointestinal

- Fumatul produce decolorarea dinților și reducerea gustului și mirosului.
- Ulcerele peptice (atât gastrice, cât și duodenale) sunt mai frecvente. De asemenea, afectează vindecarea ulcerului.
- Prevalența crescută a cancerelor de cavitate bucală, esofag, stomac, colon și pancreas.

Fumatul și sarcina

- Fumatul reduce șansele de concepție.
- Fumatul în timpul sarcinii produce întârziere a creșterii intrauterine care duce la reducerea greutateii nou-născutului.
- Rate de avort spontan, moarte fetală intrauterină și moarte subită a sugarului sunt mai mari la fumători.

Sevraj de nicotină

- Simptomele de sevraj la utilizatorii cronici încep să apară la aproximativ 30 de minute după fiecare doză.
- Caracteristicile includ confuzie, neliniște, anxietate, insomnie, amețeli, depresie, sentimente de frustrare și furie, coșmaruri, concentrare slabă, dureri de cap și apetit crescut.

Renunțarea la fumat

- Terapia de substituție cu nicotină.
 - Utilizarea de plasturi cu nicotină, gume de nicotină, pastile și spray-uri nazale.
 - Contraindicat în boala coronariană instabilă, boala ulcerului peptic netratată, IM recent și accidentul vascular cerebral recent.
 - Mod de utilizare a gumei:
 - Mestecă încet până când se simte un gust puternic sau o senzație de furnicăture.
 - Opriți mestecatul și puneți guma între obraz și gingii.
 - Mestecați din nou când intensitatea furnicăturii scade.
 - Repetați acest ciclu de „parcați și mestecați” timp de aproximativ 30 de minute sau până când senzația de furnicăture dispare.
- Bupropion.
 - Un antidepresiv care nu are legătură chimică cu antidepresivele triciclice sau ISRS.
 - Mecanismul de acțiune este necunoscut; cu toate acestea, este un antagonist necompetitiv al receptorilor de nicotină și inhibă recaptarea dopaminei, noradrenalinei și serotoninei în SNC.
 - Doza este de 75-150 mg de două ori pe zi.
 - Efectele secundare includ gură uscată, insomnie și erupții cutanate.
 - Rareori, poate precipita convulsii.
- vareniclina.
 - Un agonist parțial la receptorul nicotinic de acetilcolină $\alpha 4\beta 2$.
 - Este posibil mai eficient decât nicotina și bupropiona.
 - Contraindicat în sarcină și alăptare.
 - Efectele secundare includ greață, insomnie, vise anormale, simptome neuropsihiatrice (agitație, dispoziție deprimată, ideeație suicidară), tulburări de vedere și alterare a conștiinței.
- Alte medicamente.
 - Clonidina și nortriptilina.
- Tigari electronice.
 - Un vaporizator alimentat de baterii care conține nicotină derivată din planta de tutun și dă senzația de a fuma o țigară.
 - Aveți un element de încălzire care vaporizează soluția lichidă care conține nicotină și alte substanțe, dintre care unele sunt toxice.
 - Acestea pot reduce diferite efecte asupra sănătății ale fumatului.
 - Cu toate acestea, riscurile potențiale ale țigărilor electronice, cât de multă nicotină sau alte substanțe chimice potențial dăunătoare sunt inhalate în timpul utilizării și dacă există beneficii asociate cu utilizarea lor nu sunt clare.

Î. Care sunt medicamentele antipsihotice utilizate în mod obișnuit și utilizările lor?

- Antipsihoticele sunt utilizate în schizofrenie, manie și confuzie acută.

Medicamente antipsihotice

Grup	Medicament	Doza uzuala (mg/zi)
• Fenotiazine	Clorpromazina	100-1500
	Tioridazina	50-800
	Trifluoperazina	5-30
	Flufenazina	5-15
• Butirofenone	Haloperidol	5-30
	Droperidol	5-10*
• Tioxantene	Flupentixol	40-200**
• Difenilbutilpiperidine	Pimozidă	4-30
	Sulpiridă	600-1800
• Benzamide	Clozapină	200-600
• Dibenzydiazepină	Quetiapină	300-600

• Benzizoxazol	Risperidonă	2-6
• Tienobenzodiazepină	Olanzapină	10-30

*mg intramuscular

**mg o dată pe două săptămâni intramuscular

- Fenotiazinele, butirofenonele și tioxantenele sunt cunoscute ca antipsihotice tipice, în timp ce altele ca agenți antipsihotici atipici. Ultimul grup de agenți produce mai puține efecte secundare extrapiramidale în comparație cu cele tipice.

Î. Care sunt medicamentele antidepressive utilizate în mod obișnuit? Care sunt celelalte indicii ale lor?

- Medicamentele antidepressive sunt utile în bolile depresive, tulburările obsesiv compulsive și tulburările fobice.

Medicamente antidepressive

Grup	Medicament	Doza uzuala (mg/zi)
• Triciclice	Amitriptilina	75-150
	Imipramină	75-150
	Dothiepin	75-150
	Clomipramină	75-150
• Recaptarea selectivă a serotoninei inhibitori (SSRIs)	Fluoxetină	20-60
	Fluvoxamină	100-200
	Sertralina	50-200
	citalopram	10-60
	Escitalopram	5-30
• Tetraciclice	Mianserin	30-90
• Antidepressive atipice	Bupropion	300-450
	mirtazapină	15-45
• IMAO (folosit rar)	Fenelzină	60-90
	Tranilcipromină	20-40
• Serotonina si norepinefrina inhibitori ai recaptării	Venlafaxină	150-300
	Duloxetina	60-120

Î. Discutați despre terapia electroconvulsivă (ECT).

- Presupune administrarea de impulsuri de înaltă tensiune, scurte și de curent continuu la cap pentru a induce convulsii în creier în timp ce pacientul este anesteziat și paralizat. Electrozii pot fi plasați bilateral sau unilateral peste emisfera nedominantă.
- ECT este sigură cu puține efecte secundare. Pot apărea dureri de cap, confuzie postictală, o scurtă amnezie retrogradă și antegradă.
- ECT este utilă în principal în boala depresivă, dar și în cazuri selectate de manie și schizofrenie acută.

Indicații pentru ECT în boala depresivă

- Depresie severă cu iluzii paranoide sau nihiliste
- Risc de sinucidere ridicat, acolo unde este nevoie de un răspuns rapid
- Eșecul de a răspunde la un triciclic și un antidepressiv alternativ
- Stupoare depresivă
- Incapacitatea de a tolera efectele secundare ale antidepressivelor

Î. Discutați pe scurt despre tulburările de somn comune.

- Diverse tulburări de somn sunt:
 - Insomnie
 - Tulburări de respirație legate de somn
 - Narcolepsie
 - Tulburări de ritm circadian
 - Parasomniile
 - Tulburări de mișcare legate de somn

Insomnie

- Incapacitatea de a dormi sau de a menține somnul, în ciuda faptului că pacientul are oportunități și circumstanțe adecvate de a dormi, atunci când este asociat cu afectarea funcționării în timpul zilei sau cu simptome de dispoziție.

- Pacienții se pot plânge de dificultăți de adormire (insomnie la începutul somnului) sau dificultăți de a rămâne adormit (insomnie de întreținere a somnului) cu treziri nocturne frecvente sau treziri de dimineață devreme asociate cu somnul nerestaurator.
- Insomnia poate spori percepția durerii și poate fi asociată cu dezvoltarea tulburărilor endocrine. De asemenea, are o asociere cu risc crescut de hipertensiune arterială sau boli cardiovasculare. Somnul insuficient poate duce la un risc crescut de accidente auto și erori profesionale.

Cauze

- Primar (idiopatic).
- Depresie, anxietate sau tulburare somatoformă.
- Consumul de medicamente sau substanțe, inclusiv stimulente, corticosteroizi, cofeină, alcool etc.
- Condiții medicale, inclusiv durere cronică, boală pulmonară obstructivă cronică, astm, menopauză, nicturie și tulburări neurologice.

Tratament

- Terapie cognitiv-comportamentală.
- Terapie farmacologică:
 - Triazolam, zolpidem și ramelteon (un agonist al receptorilor melatoninei) pentru insomnia cu debutul somnului.
 - Estazolam și eszopiclonă pentru insomnia de întreținere a somnului.
 - Zaleplon și zolpidem cu eliberare susținută atât pentru insomnia la începutul somnului, cât și pentru menținerea somnului.

Narcolepsie

- Este un somn excesiv în timpul zilei căruia pacientul nu poate rezista.

Diagnostic

- Somnolență excesivă severă în timpul zilei care apare aproape zilnic timp de cel puțin 3 luni și care interferează cu funcționarea.
- mișcări rapide a ochilor (**REM**) care includ:
 - Cataplexie – episoade bruște autolimitate de pierdere a tonusului muscular atunci când pacientul este treaz, care este de obicei declanșată de râs sau alte emoții puternice.
 - Halucinații hipnagogice — experiențe perceptive halucinatorii vii și adesea înspăimântătoare, care apar în timpul tranziției dintre veghe și somn.
 - Paralizia în somn – apare pe măsură ce pacientul trece de la somn la trezire și constă în episoade de până la câteva minute de incapacitate de mișcare și ocazional senzație de incapacitate de a respira, în ciuda faptului că este treaz.
- Dovezi electrografice:
 - Un test anormal de latență a somnului multiplu efectuat în timpul zilei, cu o latență a somnului de 8 minute sau mai puțin.
 - Cel puțin două perioade de somn REM la polisomnografie (în mod normal, somn REM (apare (60-90 de minute după debutul somnului).

Tratament

- Modafinilul, un medicament care promovează starea de veghe este util. Are un potențial scăzut de dependență.
- Oxibatul de sodiu, o sare de sodiu a -y-hidroxiutarului se administrează noaptea pentru a ajuta la consolidarea somnului **REM** și la creșterea somnului cu unde lente. Reduce semnificativ somnolența în timpul zilei și, de asemenea, îmbunătățește cataplexia.
- Altele: Selegilină (un inhibitor monoamino oxidază - B), clomipramină, fluoxetină și venlafaxină.

Tulburări de somn de ritm circadian

- Tulburările cronice sau recurente ale somnului (insomnie sau hipersomnie) se datorează nealinierii dintre timpul lor circadian endogen și influențele externe.
- Tipuri comune:
 - Tip de fază de somn întârziată — orele de somn și de trezire sunt mai întârziate decât se dorește, ducând adesea la somnolență în timpul zilei, când sunt impuse orele convenționale de trezire.
 - Tip avansat de fază de somn — orele de somn și de trezire sunt mai devreme decât se dorește.
 - Jet lag - simptome tranzitorii ale dificultății de a adormi la ora potrivită și somnolență în timpul zilei ca urmare a schimbării rapide a fusurilor orare care modifică momentul stimulilor lumini exogeni.

Diagnostic

- Bazat pe istorie și un jurnal de somn.
- Actigrafie – bazată pe un detector de mișcare montat pe încheietura mâinii, purtat ca pacient în ambulatoriu timp de cel puțin 7 zile, care poate ajuta la cuantificarea timpului petrecut în somn.

Tratament

- Terapie cu lumină strălucitoare - expunere la lumină puternică în jur de 2500 de lux timp de 2 până la 3 ore dimineața.
- Cronoterapia — utilă în faza de somn întârziată a tulburărilor de ritm circadian; pacientul întârzie somnul cu 3 ore la fiecare 2 zile până când se adaptează la ora convențională de somn și de trezire.
- Melatonina - administrată după-amiaza sau seara la pacienții cu faza de somn întârziată.
- Pentru jet lag:
 - Strategii comportamentale (igiena bună a somnului, schimbarea treptată a orelor de somn și de trezire înainte de călătorie pentru a se conforma fusului orar al destinației și evitarea expunerii la lumină puternică înainte de culcare).
 - Melatonina administrată înainte de culcare în noul fus orar.

Parasomniile

- Experiințe sau comportamente nedorite care apar în timpul tranzițiilor dintre somn și veghe.
- Reprezintă activarea sistemului nervos central și pătrunderea stării de veghe în somn, producând activitate motrică non-volitivă, emoțională sau autonomă.
- Parasomniile de somn non-REM includ excitații confuzionale și terori de somn. Terorile de somn sunt excitări bruște dramatice din somnul non-REM cu țipete asociate, frică și activitate autonomă crescută; pacienții pot fi dezorientați, nu răspund la mediu și, de obicei, nu-și amintesc evenimentul ulterior.
- Parasomniile asociate somnului REM includ coșmaruri și tulburări de comportament. Coșmarurile apar de obicei spre sfârșitul nopții și nu sunt asociate cu activitatea autonomă sau cu amnezie. Tulburările de comportament constau în pierderea anormală a inhibării tonusului muscular în timpul somnului REM, permițând mișcări viguroase în timpul visării. Comportamentele de somn pot include țipete, pumni și lovituri cu picioarele timp de până la câteva minute, ducând uneori la rănirea pacientului sau a partenerului de pat. Polisomnografia arată o creștere anormală a tonusului muscular la electromiogramă în timpul somnului REM.

Tratament

- Evitați inhibitorii recaptării serotoninei, inhibitorii MAO, cofeina sau alcoolul.
- Îndepărtați obiectele periculoase din mediul de somn.
- Medicamentele includ clonazepamul, antidepresivele triciclice, agoniștii dopaminergici sau levodopa, carbamazepina și melatonina.

Tulburări de mișcare legate de somn

- Includeți sindromul picioarelor nelinistite și tulburarea de mișcare periodică a membrelor.

Sindromul picioarelor nelinistite

- Un impuls copleșitor de a mișca picioarele, de obicei însoțit de o senzație inconfortabilă.
- Poate perturba inițierea somnului.
- Odihna sau inactivitatea exacerbează nevoia de a mișca picioarele.
- Activitatea fizică ameliorează temporar nevoia de a mișca picioarele.
- Simptome mai proeminente seara sau noaptea care pot perturba inițierea somnului.
- Poate fi secundar sarcinii, bolii renale în stadiu terminal, deficit de fier sau folat, neuropatie periferică, radiculopatie, artrită reumatoidă sau fibromialgie.
- Anumite medicamente, cum ar fi antihistaminice, antagoniști ai receptorilor dopaminergici și antidepresive (cu excepția bupropionului), o pot exacerba.
- Medicamentele de primă linie sunt medicamentele dopaminergice (ropinirol, pramipexol). Altele includ gabapentina, benzodiazepinele, clonidina sau opiaceele.

Tulburare periodică a mișcării membrelor

- Simptomele includ mișcări repetitive, stereotipe ale membrelor care apar în somn non-REM, implicând de obicei membrele inferioare.
- Apare la fiecare 20-30 de secunde.
- Mișcările perturbă adesea somnul și duc la somnolență în timpul zilei.
- Tratamentul este similar cu sindromul picioarelor nelinistite.

Oncologie

Î. Ce sunt markerii tumorali? Explicați cu ajutorul exemplelor.

- Un marker tumoral este o substanță biochimică elaborată de un anumit tip de malignitate.
- Acești markeri pot fi produse endogene normale care sunt produse cu o rată mai mare în celulele canceroase sau produse ale genelor nou pornite care au rămas inactiv în celulele normale.
- Poate fi prezent în sânge, urină sau alte fluide corporale, precum și în tumori și alte țesuturi.
- Testele unor astfel de markeri pot fi de mare ajutor în mai multe moduri: (1) Screeningul indivizilor cu risc ridicat pentru prezența malignității. (2) Diagnosticul de malignitate. (3) Monitorizarea eficacității terapiei și a regresiei tumorii. (4) Detectarea precoce a recidivei. (5) Imunodetecția locurilor metastatice.
- Utilizarea cu succes a chimioterapiei este asociată cu dispariția markerului tumoral anormal.
- Din păcate, niciunul dintre markerii disponibili nu este complet specific pentru o malignitate. Ele pot fi crescute și în unele boli benigne.

Exemple

- Gonadotropina corionica beta-umană (13-HCG) este crescută în tumorile cu celule germinale ale testiculelor și ovarelor și în tumorile trofoblastice.
- Antigenul carcinoembrionar (CEA) este crescut în afecțiunile maligne intestinale și neoplasmele stomacului, pancreasului, plămânilor și sânelui. Poate fi crescut și în fumatul de țigară, boala ulcerului peptic, bolile inflamatorii intestinale, pancreatita, hipotiroidismul, ciroza și obstrucția biliară.
- a-fetoproteina (AFP) este crescută în carcinomul hepatocelular (HCC) și tumora cu celule germinale a testiculelor.
- Philadelphia (Ph¹) este un marker pentru leucemia mielogenă cronică (LMC).
- Nivelurile sanguine de beta-2 microglobuline sunt ridicate în mielomul multiplu, leucemia limfocitară cronică și unele limfoame. Nivelurile pot fi, de asemenea, mai mari în bolile renale și hepatită.
- Antigenul specific prostatic (PSA) și fosfataza acidă de prostată sunt crescute în cancerul de prostată. Alte afecțiuni în care PSA este crescut includ prostatita, hipertrofia benignă de prostată, traumatismele prostatice și după ejaculare.
- Calcitonina este un marker al carcinomului tiroidian medular.
- Cromogranina A este crescută în tumorile neuroendocrine care includ tumorile carcinoide, neuroblastomul și cancerul pulmonar cu celule mici. Utilizarea inhibitorilor pompei de protoni crește, de asemenea, nivelul acestuia.
- Hormonii sunt produși ectopic de tumori, cum ar fi în sindroamele paraneoplazice.
- Antigenele asociate tumorii, cum ar fi antigenul de cancer 125 (CA-125), CA-19-9, CA-15-3 etc. CA-125 este crescut în adenocarcinomul ovarian. Poate fi crescută și la unii pacienți cu afecțiuni maligne ale sânelui, colonului, stomacului, esofagului, căilor biliare, pancreasului, plămânilor și endometrialului. De asemenea, crescută la unele paciente cu tuberculoză și tumori ovariene benigne și ascită și revărsat pleural. CA-19-9 este bogat în cancere pancreatice. Poate fi crescută și în cancerele de vezică și stomac.
- Receptorul de estrogen (ER), receptorul de progesteron (PR) și proteina HER2 la pacienții cu cancer de sân ajută la identificarea pacienților susceptibili de a răspunde la terapiile hormonale sau la terapia țintită, cum ar fi trastuzumab.

Î. Discutați pe scurt despre a-fetoproteina.

- Acest antigen oncofetal este produs de ficat și epiteliul tractului gastrointestinal în timpul gestației. Gena a-fetoproteinei (AFP) este aproape complet reprimată la fătul complet matur, ceea ce duce la dispariția sa la scurt timp după naștere.
- Deși abundent în sângele fetal, concentrația acestuia este sub 15 ng/ml după naștere.
- În perioada prenatală, AFP din lichidul amniotic este crescută în spina bifida deschisă, anencefalie și atrezia esofagului.
- Nivelurile serice sunt crescute în:
 - 70% dintre pacienții cu HCC au fost observate niveluri foarte ridicate cuprinse între 500 ng/mL și 5 mg/mL.
 - Cancer testicular non-seminomatos (de exemplu, carcinom embrionar, teratoame, coriocarcinom și carcinosarcom de sac vitelin), tumori ale celulelor germinale ale ovarelor și tumori ale celulelor germinale extragonadale.
 - Neoplasme ale tractului gastrointestinal.
- Niveluri minime crescute de AFP pot fi observate la pacienții cu hepatită acută sau cronică.
- AFP este, de asemenea, crescută până la 500 ng/mL în serul matern în timpul sarcinii normale.
- Pacienții cu HCC cu o concentrație mare de AFP (S : 400 ng/mL) tind să aibă o dimensiune mai mare a tumorii, implicare bilobară, tromboză a venei portă și o rată medie de supraviețuire mai mică.

Q. Discuțați pe scurt despre clasificarea agenților chimioterapeutici.**Class/agents****(A) Alkylating agents**

- Busulfan
- Carboplatin
- Carmustine
- Chlorambucil
- Cisplatin
- Cyclophosphamide
- Dacarbazine
- Ifosfamide
- Lomustine
- Mechlorethamine
- Melphalan
- Temozolomide
- Thiotepa

(B) Antitumour antibiotics

- Anthracyclines
 - Daunorubicin
 - Doxorubicin
 - Epirubicin
 - Idarubicin
 - Mitoxantrone
- Bleomycin
- Dactinomycin
- Mitomycin-C
- Plicamycin

(C) Natural products

- Vinca alkaloids
 - Vinblastine
 - Vincristine
 - Vinorelbine
- Taxanes
 - Docetaxel
 - Paclitaxel
- Topoisomerase II inhibitors
 - Etoposide
 - Teniposide
- Topoisomerase I inhibitors
 - Irinotecan
 - Topotecan

(D) Antimetabolites

- Folic acid analogues
 - Methotrexate
- Nucleoside analogues
 - Gemcitabine
- Purine analogues
 - Capecitabine
 - Cladribine
 - Fludarabine
 - 6-Mercaptopurine
 - Pentostatin
 - Thioguanine
- Pyrimidine analogues
 - Azacytidine
 - Cytarabine
 - 5-Fluorouracil
- Substituted urea
 - Hydroxyurea

(E) Hormones/hormone modifiers

- Adrenocorticoids
 - Glucocorticoids
- Androgens
 - Fluoxymesterone
- Antiandrogens
 - Flutamide
 - Nilutamide
- Antioestrogens
 - Tamoxifen
- Aromatase inhibitor
 - Anastrozole
 - Letrozole
- Oestrogens
 - Diethylstilbestrol
- Progestins
 - Megestrol acetate
 - Medroxyprogesterone
- Luteinizing hormone-releasing hormone analogues
 - Goserelin

(F) Biologic response modifiers

- Cytokines
 - Interferon
 - Interleukin
- Retinoid
 - Tretinoin
- Monoclonal antibody
 - Alemtuzumab
 - Rituximab
 - Tositumomab
 - Trastuzumab
- Tyrosine kinase inhibitors
 - Imatinib mesylate
 - Dasatinib
 - Erlotinib
 - Gefitinib
 - Lapatinib
 - Sorafenib
 - Sunitinib
 - Vandetanib

(G) Miscellaneous agents

- Bisphosphonates
 - Pamidronate
 - Zoledronic acid
- Enzymes
 - L-asparaginase
 - Procarbazine
- Others
 - Bortezomib
 - Arsenic trioxide
 - Thalidomide
 - Lenalidomide

- Agenți de alchilare.
 - Agenți nespecifici pentru faza ciclului celular care substituie un atom de hidrogen cu o grupare alchil; are ca rezultat legarea încrucișată a catenelor de ADN și interferența cu replicarea ADN-ului și transcripția ARN-ului.
- Antibiotice antitumorale.
 - Inhiba diviziunea celulară prin legarea de ADN; interferează cu transcripția ARN.
- Antimetaboliți.
 - Interferează cu sinteza acidului nucleic prin înlocuirea purinelor sau pirimidinelor cu medicamentele necesare pentru funcționarea celulară normală.
- Hormoni/modificatori hormonal.
 - Alterează metabolismul celular prin schimbarea mediului hormonal al corpului pentru creșterea nefavorabilă a tumorii.
- Produse naturale.
 - Inhiba formarea fusului mitotic și blochează mitoza.
- Agenți diverși.
 - Acționează printr-o varietate de mecanisme.
- Modificatori de răspuns biologic.
 - Modificați răspunsul gazdei la tumori.

Î. Ce înțelegeți prin chimioterapie adjuvantă și neoadjuvantă?

Chimioterapie adjuvantă

- După îndepărtarea chirurgicală a unei tumori maligne sau după radioterapie, este posibil să rămână în continuare unele celule maligne.
- Când medicamentele chimioterapeutice sunt folosite pentru a ucide celulele maligne rămase, se numește chimioterapie adjuvantă.

Chimioterapie neoadjuvantă

- Indică utilizarea chimioterapiei înainte de tratamentul principal prin intervenție chirurgicală sau radioterapie.
- Administrarea mai întâi a chimioterapiei poate micșora o tumoră malignă mare, făcând-o mai ușor de îndepărtat prin intervenție chirurgicală sau permițând tratarea ei mai ușor cu radiații.

Î. Scrieți o scurtă notă despre ciclofosamidă.

- Acesta este un agent de alchilare nucleofil care inhibă sinteza ADN-ului.
- Utilizări:
 - , cum ar fi LES, reumatoide , granulomatoză , PAN și alte vasculite sistemice.
 - Limfoame.
 - Leucemii.
- Toxicitate.
 - Alopecie.
 - Depresia măduvei osoase care duce la trombocitopenie.
 - hepatotoxicitate.
 - Cistită și carcinom al vezicii urinare. Incidența cistitei poate fi redusă printr-o hidratare adecvată.
 - Cistita severă poate fi tratată cu mercaptoetan sulfonat (MESNA). Poate fi folosit și pentru a preveni apariția cistitei.

Î. Oferiți o scurtă descriere a utilizărilor și toxicității metotrexatului.

- Acesta este un antagonist al acidului folic, care funcționează ca un antimetabolit. Aici, există o inhibare competitivă a enzimei folat reductază și, prin urmare, inhibă sinteza ADN-ului și, în consecință, replicarea celulară.
- Utilizări:
 - Coriocarcinom.
 - Leucemii.
 - Artrita reumatoidă și alte tulburări ale țesutului conjunctiv.
 - Psoriazis.
- Toxicitate
 - hepatotoxicitate
 - Suprimarea măduvei osoase
 - Anemia megaloblastică

- Enterita ulcerativa, dermatita ulcerativa
- Fibroza pulmonară.
- Acidul folinic (factor citrovorum) este utilizat pentru a antagoniza toxicitatea metotrexatului.

Î. Descrieți cisplatină.

- Un medicament de chimioterapie pe bază de platină (altele fiind carboplatină și oxaliplatină) care produce reticulare a ADN-ului, prevenind astfel diviziunea celulelor.
- Izomerul *cis* este citotoxic pentru celulele tumorale, în timp ce izomerul *trans* nu are efect anticancer, dar este mai toxic.
- Utilizări
 - Sarcoame
 - Cancerul pulmonar cu celule mici
 - Carcinom ovarian
 - Limfom
 - Tumori cu celule germinale
 - Carcinom al vezicii urinare
 - Carcinom mamar.
- Toxicitate
 - Greață și vărsături
 - Nefrotoxicitate
 - Neurotoxicitate
 - Ototoxicitate
 - Alopecie
 - Tulburări electrolitice (hipomagneziemie, hipokaliemie și hipocalcemie)
 - Suprimarea măduvei osoase.

Î. Ce se înțelege prin terapie țintită la pacienții cu cancer? Explicați diferitele tipuri de terapii țintite.

- Chimioterapia convențională, deși este direcționată către anumite macromolecule sau enzime, de obicei nu face o discriminare eficientă între celulele normale cu diviziune rapidă (de exemplu, măduva osoasă și tractul gastrointestinal) și celulele tumorale. Acest lucru duce la un răspuns parțial și la mai multe efecte secundare.
- Terapia țintită interferează cu țintele moleculare care au un rol în creșterea sau progresia tumorii.
- Aceste ținte sunt de obicei localizate în celulele tumorale. Unii agenți vizați pot viza alte celule care pot afecta celulele tumorale; de exemplu, agenții antiangiogenici pot viza celulele endoteliale.
- Terapiile țintite au, prin urmare, o specificitate ridicată față de celulele tumorale, oferind o fereastră terapeutică mai largă, cu o toxicitate mai mică.
- Acești agenți sunt adesea utilizați în combinație cu chimioterapie citotoxică sau radiații pentru a produce activitate aditivă sau sinergică.

Tipuri comune de terapii țintite

- Anticorpi monoclonali.
- Inhibitori ai tirozin kinazelor (receptoare sau non-receptoare kinaze).
- Inhibitori ai proteazomilor.
- imunotoxine.
- Inhibitori ai receptorilor factorului de creștere.

Anticorpi monoclonali

Anticorpi monoclonali singuri

- Rituximab este un anticorp monoclonal himeric de imunoglobulină G 1 țintit împotriva receptorului de suprafață celulară CD20, comun în multe subtipuri de NHL cu celule B.
- Produce apoptoză, citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi și citotoxicitate mediată de complement. Folosit pentru limfomul non-Hodgkin cu celule B recidivat sau refractar.
- Pacienții cu celule maligne rezistente la apoptoză și pacienții al căror sistem imunitar nu va efectua citotoxicitate dependentă de anticorpi sau complement pot fi rezistenți.

Radioimunoterapie

- O strategie de optimizare a eficacității terapiei cu anticorpi monoclonali anti-CD20, deoarece nu depinde de mecanismul menționat mai sus pentru uciderea celulelor.
- Preparat prin combinarea anticorpului cu un radioconjugat, ytriu-90 sau iod-131 (de exemplu, tositumomab combinat cu iod-131).
- Cu toate acestea, radioimunoterapia este limitată de potența radionuclidului și de numărul mic de molecule de radionuclid care pot fi adăugate la fiecare moleculă de anticorp monoclonal. Pacienții dezvoltă adesea toxicitate limitând doza la măduva osoasă din cauza absorbției nespecifice de anticorpi și au un răspuns incomplet.

Conjugat de anticorp monoclonal

- Aceasta implică conjugarea moleculelor de chimioterapie la anticorpi monoclonali.
- Exemplele includ gemtuzumab ozogarnicin, un conjugat al unui anticorp monoclonal anti-CD33 și calicheamicina, care este aprobat pentru leucemia mielogenă acută.

Tirozin kinazele și inhibitorii lor

- Tirozin kinazele sunt activate fie de factori de creștere, fie de mutația genelor.
- Formele activate de tirozin kinaze pot produce mai multe efecte:
 - Creșterea proliferării și creșterii celulelor tumorale.
 - Efecte antiapoptotice.
 - Promovează angiogeneza și metastaza.

Inhibitori non-receptori de tirozin kinaza

- Imatinib inhibă tirozin kinaza non-receptor BCR-ABL.
- Util în mai multe boli maligne hematologice, în special în leucemia mieloidă cronică.

Inhibitori ai receptorilor tirozin kinazei

- Aceștia vizează receptorii factorului de creștere epidermic (EGFR), receptorii factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR) și receptorii factorului de creștere derivați de trombocite (PDGFR).
 - Gefitinib, erlotinib și lapatinib acționează asupra EGFR.
 - Vatalanib și semaxanib vizează VEGFR.
 - Leflunomide de targets PDGFR.

Inhibitori de proteazom

- Proteazomul este un organel responsabil pentru degradarea fiziologică și reciclarea proteinelor celulare care reglează progresia ciclului celular.
- O varietate de celule canceroase sunt mai sensibile decât celulele normale la inhibarea proteazomilor.
- Bortezomib, un inhibitor de proteazom este util pentru tratamentul pacienților cu mielom multiplu recidivat/refractor.

Imunotoxine

- Conțin o toxină împreună cu un anticorp sau un factor de creștere care se leagă în mod specific de celulele țintă.
- Imunotoxina se leagă de celula țintă, se internalizează și apoi fragmentul enzimatic al toxinei ucide celula prin inhibarea sintezei proteinelor.
- Pot fi utilizate diverse toxine vegetale și bacteriene, dar cea utilizată în clinică este interleukina-2 umană combinată cu toxină difterică trunchiată, care este aprobată pentru utilizare în limfomul cutanat cu celule T.

Î. Scrieți o scurtă notă despre rolul tomografiei cu emisie de pozitroni în oncologie.

- În oncologie, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este utilizată pentru screening, pentru diagnosticul preliminar, pentru a stabili amploarea și distribuția bolii, pentru ghidarea biopsiei, stadializare, prognostic, planificare terapeutică și evaluarea răspunsului la terapie.
- PET oferă informații despre modificările funcționale și metabolice asociate cu cancerul.
- Scanarea PET necesită utilizarea de molecule care sunt marcate cu radionuclizi. În practica clinică, principalul radioizotop utilizat este 18F-fluorodeoxiglucoză (18F-FDG), care emite pozitroni, care este un analog de glucoză marcat cu 18F. Are un

time de înjumătățire scurt și este produs în ciclotroni.

- FDG este injectat intravenos și este transportat din plasmă la celule de către transportorii de glucoză (GLUT 1 și GLUT 4).

- Apoi suferă fosforilarea în interiorul celulei de către enzima hexokinaza și este transformat în FDG-6-fosfat.
- FDG-6-fosfatul nu este metabolizat în continuare și rămâne prins în celulă.
- Celulele canceroase demonstrează glicoliză anaerobă crescută și niveluri reduse de glucoză-6-fosfatază, limitând astfel metabolismul în continuare al trăsorului în celulele canceroase.
- PET-CT combină informațiile funcționale dintr-o scanare PET cu informațiile anatomice dintr-o scanare CT. Poate identifica locația exactă a activității anormale.
- PET s-a dovedit a fi util în mai multe afecțiuni maligne, inclusiv melanomul, limfomul, cancerul pulmonar, cancerul esofagian, cancerul capului și gâtului, cancerul de sân și cancerul tiroidian.
- Absorbția FDG poate apărea în diferite tipuri de inflamații și infecții active și nu este specifică pentru cancer. Astfel, nu este utilizat pentru diagnosticul inițial al cancerului, dar este util în monitorizarea viabilității celulelor canceroase și pentru diagnosticarea și detectarea recurenței cancerului. PET este, de asemenea, util pentru monitorizarea răspunsului la tratamentul diferitelor tipuri de cancer.
- PET-ul este util și în diagnosticarea anumitor boli cardiovasculare și neurologice deoarece evidențiază zone cu activitate metabolică crescută, diminuată sau nu.
- PET este, de asemenea, pozitiv la pacienții cu boli granulomatoase precum tuberculoza și sarcoidoza.

Rezultate fals negative

- Tumori cu creștere lentă și cu metabolism scăzut, de exemplu unele cazuri de carcinoame cu celule bronhioloalveolare, adenocarcinoame bine diferențiate și tumori carcinoide.
- Tumorile mici cu diametrul mai mic de 7 mm pot să nu fie detectate
- Hiperglicemia scade absorbția intracelulară de FDG, deoarece FDG și glucoza concurează pentru același receptor de suprafață celulară.

Î. Enumerați condițiile de urgență legate de tumori.

Q. Descrieți neutropenia febrilă.

Q. Scrieți pe scurt despre caracteristicile clinice și despre tratamentul sindromului de liză.

Urgente Oncologice

Anatomic metabolic

- | | |
|--|--|
| • Sindromul de liză tumorală | • Sindromul venei cave superioare |
| • Hipercalcemie | • Compresie epidurală a măduvei spinării |
| • Sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) | • Tamponadă cardiacă |

hematologic

- Neutropenie febrilă
 - Trombocitopenie
 - Sindromul de hipervâscozitate
 - Coagulare intravasculară diseminată
-

Neutropenie febrilă

- O complicație majoră a chimioterapiei pentru cancer.
- Definită ca o temperatură orală $> 38,5^{\circ}\text{C}$ sau două citiri consecutive de $> 38,0^{\circ}\text{C}$ timp de 2 ore și un număr absolut de neutrofile $< 500/\text{mm}^3$ sau $< 1,000/\text{mm}^3$ cu scădere estimată la mai puțin de $500/\text{mm}^3$ în următoarele 2 zile.

management

- O evaluare inițială a funcției circulatorii și respiratorii cu resuscitare viguroasă.
- Examinare atentă pentru posibilele focare de infecție.
- Semnele și simptomele infecției la pacienții neutropenici pot fi minime, în special la cei care primesc corticosteroizi.
- Înainte de terapia cu antibiotice, trimiteți două seturi de hemoculturi dintr-o venă periferică și orice catetere venoase rezidente. În plus, eșantioane de spută, urină, tampoane cutanate și probe de scaun, dacă este indicat clinic.
- Antibiotice intravenoase cu spectru larg (de exemplu ceftazidimă, meropenem sau imipenem, piperacilină/tazobactam) cu sau fără aminoglicozidă.
- Acoperirea gram-pozitivă trebuie adăugată la pacienții cu oricare dintre următoarele constatări: instabilitate hemodinamică,

pneumonie, hemoculturi pozitive pentru bacterii gram-pozitive în așteptarea rezultatelor susceptibilității,

infecție suspectată legată de cateterul venos central, infecție a pielii sau a țesuturilor moi și mucozită severă la pacienții care au primit profilaxie cu o fluorochinolonă.

- Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) poate fi administrat la pacienții cu pneumonie, hipotensiune arterială, disfuncție de organ sau la un pacient care urmează un regim despre care se știe că provoacă neutropenie prelungită. Cu toate acestea, eficacitatea este modestă.
- La unii pacienți cu risc scăzut (stabili hemodinamic, care nu prezintă leucemie acută sau semne de insuficiență de organ, care nu au pneumonie, cateter venos central rezidual sau infecție severă a țesuturilor moi), se pot administra antibiotice orale (combinație de chinolonă și amoxicilină/clavulanat).

Prevenirea

- Fluorochinolone profilactice pentru grupurile cu risc ridicat și mediu, care cuprind în mare parte pacienți care primesc chimioterapie în doze mari și cei cu afecțiuni hematologice maligne la care durata anticipată a neutropeniei este mai mare de 7 zile.
- Pentru majoritatea tumorilor solide supuse chimioterapiei ciclice standard, în ambulatoriu, în care durata anticipată a neutropeniei este mai mică de 7 zile, fluorochinolonele profilactice nu sunt recomandate din cauza riscului de rezistență microbiană.
- G-CSF poate fi utilizat profilactic la pacienții cu anumite tipuri de afecțiuni maligne care primesc chimioterapie, unde riscul de neutropenie este mai mare de 20%.

Sindromul de liză tumorală

- Apare la 1-5 zile după chimioterapie și se datorează eliberării rapide a conținutului intracelular și a acizilor nucleici.
- Sindromul este cel mai frecvent în limfom și leucemie.
- Liza spontană în absența tratamentului poate apărea în tumorile cu proliferare rapidă, în special limfomul Burkitt, limfomul cu celule T mari și leucemia limfocitară acută.
- Factorii de risc includ sarcina tumorală mare, fracție de creștere mare, LDH sau acid uric pre-tratament crescut sau insuficiență renală preexistentă.

Caracteristici clinice

- Liza celulelor maligne provoacă mai multe tulburări metabolice. Hiperuricemia produce insuficiența renală acută; hiperkalemia duce la aritmii cardiace; hiperfosfatemia produce insuficiența renală acută și hiperkaliemie; iar cemia hipocală are ca rezultat convulsii, crampe musculare, tetanie și aritmie.

Tratament

- Este important să preveniți acest sindrom prin hidratare și diureză adecvate înainte, în timpul și după tratament.
- Pretratamentul cu alopurinol blochează conversia hipoxantinei și xantinei în acid uric.
- Rasburicaza este o urat oxidază recombinantă care transformă acidul uric într-un metabolit inactiv și solubil, alantoina, care este ușor excretat de rinichi. Deoarece peroxidul de hidrogen este un produs secundar al catabolismului acidului uric la alantoină, rasburicaza poate provoca anemie hemolitică sau metaemoglobinemie la pacienții cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază.
- Alcalinizarea urinei pentru a promova excreția acidului uric este controversată, deoarece poate agrava tetania hipocalcemică. De asemenea, poate crește riscul de nefropatie din cauza precipitării cristalelor de xantină și fosfat de calciu.
- Gestionați hiperkaliemia care pune viața în pericol cu măsuri antihiperkaliemice.
- Pentru hipocalcemie, infuzați gluconat de calciu sub monitorizare ECG.
- Este necesară dializa precoce dacă acidul uric > 10mg/dL, fosfor > 10mg/dL sau creatinina > 10mg/dL.

Î. Ce sunt genele proto-oncogene, oncogene și de supresie tumorală?

Q. Descrieți baza genetică a transformării unei celule normale într-o celulă malignă.

- Cancerele apar din proliferarea celulară necontrolată cauzată de activarea și inactivarea anumitor gene care sunt prezente în mod normal în celule. Aceste gene sunt numite proto-oncogene și, respectiv, gene de supresie tumorală.

Proto-oncogene și oncogene

- Genele neactivate sunt proto-oncogene care promovează de obicei creșterea normală a celulelor. Activarea lor la oncogene este

responsabilă pentru dezvoltarea cancerelor. Activarea proto-oncogenelor la oncogene poate avea loc în următoarele moduri.

Mutații

- Agenții cancerigeni, radiațiile ionizante și lumina ultravioletă pot provoca mutații punctuale în proto-oncogene care, în unele cazuri, le pot activa la oncogene. Nu toate mutațiile unei proto-oncogene cauzează cancer.

Translocarea cromozomială

- Dacă în timpul diviziunii celulare doi cromozomi se translocă (adică o parte dintr-un cromozom se atașează de celălalt), este posibil ca o parte a unei proto-oncogene să fie translocată într-un alt cromozom și să fuzioneze cu gena prezentă pe acel cromozom. Acest lucru poate duce la exprimarea necorespunzătoare a genei.
- Un exemplu este dezvoltarea cromozomului Philadelphia la pacienții cu leucemie mieloidă cronică. Acest cromozom rezultă dintr-o translocare între brațele lungi ale cromozomilor 9 și 22. În consecință, gena ABL de pe cromozomul 9 se unește cu gena *BCR* de pe cromozomul 22. Se crede că gena fuzionată rezultată provoacă transformarea leucemică.

Stimularea virală

- ADN-ul viral se poate integra într-o proto-oncogenă, rezultând transformarea acesteia.
- Alternativ, virusul poate încorpora proto-oncogenei în genomul său, iar mai târziu, când acest virus infectează o altă persoană, această oncogenă este transferată la noua gazdă. De exemplu, s-a descoperit că virusul sarcomului Rous al găinilor induce cancer, deoarece transporta oncogenă *ms*.

Gene supresoare de tumori

- Aceste gene limitează proliferarea anormală a celulelor și induc repararea sau auto-moartea (apoptoză).
- Mutațiile acestor gene pot provoca proliferarea anormală a celulelor și dezvoltarea cancerelor. Mutația ambelor gene (prezente pe o pereche de cromozomi) este necesară pentru inactivarea lor.
- Prima genă supresoare tumorală descrisă a fost gena *RB*. Mutația acestei gene poate produce retinoblastom.
- Alte gene supresoare tumorale importante sunt *p53*, *BRCA1* și *BRCA2*. Până la 50% dintre tumorile umane au gena *p53* mutată. *BRCA1* și *BRCA2* sunt observate în afecțiunile maligne ale sânilor și ovarelor.

Q. Descrieți apoptoza.

- Moartea celulelor necrotice apare atunci când factorii externi (de exemplu hipoxia, toxine etc.) produc dezintegrarea celulelor. În mod caracteristic, există un aflux de apă și ioni care are ca rezultat umflarea și ruperea organelor celulare. Liza celulelor eliberează enzime lizozomale și alți mediatorii care induc răspunsuri inflamatorii acute.
- În apoptoză, moartea fiziologică a celulelor are loc prin activarea genelor. Caracteristicile apoptozei sunt:
 - Agregarea cromatinei cu condensare nucleară și citoplasmatică în vezicule distincte legate de membrană (corpi apoptotici). Organele rămân intacte.
 - „Blebs” celulare (vezicule membranare intacte) la suprafață. Fără răspuns inflamator.
 - Fagocitoza de către celulele și macrofagele din jur.
- Apoptoza este o parte esențială a vieții. Joacă un rol în formarea țesuturilor în timpul embriogenezei, vindecării rănilor, proceselor metabolice și controlul celulelor anormale cu potențial oncogen. Acest fenomen este, de asemenea, esențial pentru efectele chimioterapiei și radioterapiei la pacienții cu cancer.

Capitolul 14

Genetica si boli

Î. Scrieți o scurtă notă despre cromozomi.

- Prezintă în nucleul celulelor.
- (ADN) elicoidal, dublu catenar .
- Molecula de ADN este complexată cu histone și proteine non-histone pentru a forma o fibră dezoxiribonucleoproteică numită cromatina. Cromatina este unitatea de bază a structurii cromozomiale.
- **ADN-ul** este format din acizi nucleici care sunt compusi din molecule de nucleotide.
- Fiecare nucleotidă are trei componente:
 - Baze azotate
 - Purine - adenina (A) și guanina (G)
 - Pirimidine - citozina (C) și timină (T)
 - Porțiune de zahăr - dezoxiriboză
 - Molecule de fosfat.
- Adenina se asociază cu timina și citozina cu guanina pentru a forma o pereche de baze.
- O secvență de trei baze formează un codon care codifică un aminoacid.
- Fiecare cromozom constă dintr-o singură moleculă de ADN, enorm de lungă și liniară, asociată cu proteine care pliază și împachetează ADN-ul într-o structură mai compactă. Complexul de ADN și proteine se numește cromatină.
- Celula somatică umană conține un set de 46 de cromozomi. Doi dintre acești cromozomi determină sexul indivizilor, adică cromozomii sexuali (X și Y). Restul de 44 de cromozomi sunt cunoscuți ca autozomi. Cei doi cromozomi sexuali ai femeii sunt cromozomi **X (XX)**. **Cromozomul Y** este morfologic mai mic decât cromozomul X. Sexul masculin este determinat de cromozomii XY.
- Cu excepția celulelor germinale (sperma și ovule) și a celulelor înalt specializate care nu au ADN în totalitate (cum ar fi celulele roșii din sânge), fiecare celulă umană conține două copii ale fiecărui cromozom, una moștenită de la mamă și una de la tată; cromozomii materni și paterni ai unei perechi se numesc cromozomi omologi. Singurele perechi de cromozomi neomologi sunt cromozomii sexuali la bărbați, unde un cromozom Y este moștenit de la tată și un cromozom X de la mamă.
- Aranjarea cromozomilor în perechi în ordinea descrescătoare a mărimii este cunoscută sub numele de cariotipul cromozomilor și este numerotată de la 1 la 22. A 23-a pereche este cromozomii care determină sexul (X și Y).
- Un cariotip este obținut din limfocitele din sângele periferic folosind diferite colorări. O metodă mai rapidă este hibridizarea fluorescentă in situ (FISH).
- Fiecare cromozom are un braț scurt cunoscut sub numele de brațul „p” și un braț lung cunoscut sub numele de brațul „q”.
- Deoarece există 46 de cromozomi într-un individ normal, bărbații au un model cromozomial de 46 XY, în timp ce femelele au 46XX.
- Ștergerea sau adăugarea unui cromozom este afișată ca semn „+” sau „-”. De exemplu, sindromul Down are un cromozom extra-autosomal și un bărbat este reprezentat ca 47 XY, +21 (indicând un număr suplimentar de cromozom 21).
- Dacă o parte dintr-un braț lipsește, este indicată ca 46 XY, 5p- (indicând ștergerea brațului scurt al cromozomului numărul 5, așa cum se întâmplă în sindromul Cri-du-chat).
- Mitocondriile au un genom distinct format din 16.589 de perechi de baze. Genomul mitocondrial codifică 37 de gene, inclusiv 13 proteine. Mitocondriile sunt transmise numai în ovul și, ca atare, tot **ADN-ul mitocondrial** este moștenit matern.

Q. Descrieți genomul uman.

Î. Oferiți o scurtă descriere a proiectului genomului uman.

- Un genom este un set complet de ADN al unui organism, inclusiv toate genele sale. Fiecare genom conține toate informațiile necesare pentru a construi și întreține acel organism.
- Genomul uman este genomul lui *Homo sapiens*, care este compus din 46 de cromozomi distincti (22 de perechi de cromozomi autosomali + cromozomi XX sau XY).
- Proiectul genomului uman (**HGP**) este un efort internațional, care a început în 1990. Proiectul a fost planificat să dureze 15 ani, dar progresele tehnologice rapide au accelerat finalizarea până în 2003.

- Scopul său principal a fost de a decoda un total de aproximativ 3 miliarde de perechi de baze ADN care conțin aproximativ 20.000-25.000 de gene.
- A produs o secvență de referință a genomului uman, care este utilizată la nivel mondial în științele biomedicale.

- Genomul uman este mult mai rar din punct de vedere al genelor decât se prevedea inițial la începutul HGP, doar aproximativ 1,5% din lungimea totală servește ca exoni care codifică proteine, iar restul genomului este format din introni sau așa-numitul ADN adjunct.
- Toți oamenii au secvențe de gene unice, prin urmare datele publicate de HGP nu reprezintă secvența exactă a genomului fiecărui individ. Este genomul combinat al unui număr mic de donatori anonimi.
- 99,9% din informațiile din cele 20.000 de gene umane estimate sunt identice de la o persoană la alta. Micile diferențe în restul de 0,1 % din genele prezente în celulele umane sunt cheia fiecărui individ.

Beneficiile potențiale ale proiectului genomului uman

- Medicina moleculară.
 - Diagnosticul îmbunătățit al bolii.
 - Detectarea precoce a predispozițiilor genetice la boală.
 - Terapie genică.
 - Farmacogenomică („medicamente personalizate” pentru a viza compoziția genetică specifică, astfel încât să obțină cel mai bun răspuns la medicament cu efecte secundare minime).
- Aplicații energetice și de mediu.
 - Utilizați cercetarea genomică microbiană pentru a crea noi surse de energie (biocombustibili).
 - Utilizați cercetarea genomică microbiană pentru a dezvolta tehnici de monitorizare a mediului pentru a detecta poluanții.
- Evaluare a riscurilor.
 - Evaluați daunele asupra sănătății cauzate de expunerea la radiații.
 - Evaluați daunele asupra sănătății cauzate de expunerea la substanțe chimice mutagene și toxine care cauzează cancer.
- Criminalistica DNA (identificare).
 - Identificați potențialii suspecți, al căror ADN poate corespunde probelor lăsate la locul crimei.
 - Exonerează persoanele acuzate pe nedrept de infracțiuni.
 - Stabiliți paternitatea și alte relații de familie.
 - Potrivii donatorii de organe cu primitorii în programele de transplant.

Probleme etice, juridice și sociale ale genomului uman

- Confidențialitatea și corectitudinea în utilizarea informațiilor genetice includ potențialul de discriminare genetică în angajare și asigurări.
- Integrarea noilor tehnologii genetice (de exemplu, testarea genetică) în practica medicinei clinice.
- Probleme etice legate de proiectarea și desfășurarea cercetării genetice la oameni.
- Educarea profesioniștilor din domeniul sănătății, factorilor de decizie politică, studenților și publicului despre genetică și problemele complexe care rezultă din cercetarea genomică.

Î. Dă o scurtă descriere despre proteomică.

Î. Descrieți proteomul.

- Studiul setului complet de proteine dintr-un tip de celulă sau un țesut și modificările din diferite condiții se numește proteomică.
- Cuvântul „proteom” este derivat din proteinele exprimate de un genom și se referă la toate proteinele produse de un organism, la fel cum genomul este întregul set de gene. Corpul uman poate conține peste 2 milioane de proteine diferite, fiecare având funcții diferite.
- Studiul proteomicii este important, deoarece proteinele și nu genomii sunt unitățile funcționale.
- Cu toate acestea, sarcina de a studia proteomul implică numărul mare de proteine care trebuie identificate. O altă provocare este că aminoacizii - unitățile de bază ale proteinelor - sunt foarte mici. Fiecare aminoacid este format din oriunde între 7 și 24 de atomi. Acest lucru este mult dincolo de îndemâna celor mai puternice microscopie.
- Tehnologiile proteomice vor juca un rol important în descoperirea medicamentelor, diagnosticarea și medicina moleculară din cauza legăturii dintre gene, proteine și boală. Pe măsură ce se găsesc din ce în ce mai multe proteine defecte care cauzează anumite boli, vor fi dezvoltate noi medicamente fie pentru a modifica forma unei proteine defecte, fie pentru a imita una lipsă.

Q. Explicați farmacogenetica.

Q. Descrieți farmacogenomica.

- Studiul interacțiunii dintre genetică și medicamentele terapeutice este denumit în mod diferit ph ^ macogenetică sau ph ^

macrogenomică. Diferențele dintre cele două sunt abordarea inițială a științei:

- Ph^{macogenetica} începe cu un rezultat neașteptat de răspuns la medicament și caută o cauză genetică.

- Farmacogenomica, pe de altă parte, începe cu căutarea diferențelor genetice în cadrul unei populații care explică anumite răspunsuri observate la un medicament sau susceptibilitatea la o problemă de sănătate.
- Aplicațiile potențiale includ:
 - Dezvoltarea de medicamente care maximizează efectele terapeutice, dar reduc deteriorarea celulelor sănătoase adiacente.
 - Prescrierea medicamentelor pe baza profilului genetic al pacientului, astfel încât să scadă probabilitatea reacțiilor adverse.
 - Metode mai precise de determinare a dozelor.
 - Determinați răspunsurile la medicamente în tratamentul afecțiunilor cardiace, respiratorii și psihiatrice.
 - Dezvoltați medicamente țintite în domenii precum psihiatrie, demență, afecțiuni cardiace și în tratamentul cancerului de sân și al altor tipuri de cancer (de exemplu, testarea receptorului HER2 în cancerul de sân pentru răspunsul la trastuzumab; testarea BCR-ABL pentru răspunsul la imatinib în LMC; testarea receptorului factorului de creștere epidermic pentru răspunsul la gefitinib și erlotinib în cancerul pulmonar).

Î. Scrieți o scurtă notă despre epigenetică.

- Este un studiu al transmiterii informațiilor de la o celulă sau un organism multicelular către descendenții săi, fără ca această informație să fie codificată în secvența de nucleotide a genei.
- Acest termen este folosit pentru a face referire la caracteristici precum cromatina și modificările ADN-ului care sunt stabile de-a lungul rundelor de diviziune celulară, dar care nu implică modificări ale secvenței de ADN subiacente a organismului. Cu alte cuvinte, epigenetica se referă la variabilitatea expresiei genelor, moștenită prin mitoză și potențial meioză, fără nicio modificare subiacentă a secvenței genetice actuale.
- Aceste modificări epigenetice joacă un rol în procesul de diferențiere celulară, permițând celulelor să mențină stabil caracteristici diferite, în ciuda faptului că conțin același material genomic.
- Caracteristicile epigenetice sunt moștenite atunci când celulele se divid în ciuda lipsei de modificare a secvenței ADN-ului în sine și, deși majoritatea acestor caracteristici sunt considerate dinamice pe parcursul dezvoltării în organisme multicelulare, unele caracteristici epigenetice arată moștenire transgenerațională și sunt moștenite de la o generație la alta.
- Aplicațiile clinice potențiale includ:
 - Markerii tumorali epigenetici.
 - Agenți terapeutici epigenetici (de exemplu, azacitidină, decitabină, vorinostat) care sunt utilizați în tratamentul sindroamelor plastice mielodice și al limfomului progresiv.

Î. Discutați diferitele tipuri de aberații cromozomiale.

- Aberațiile cromozomiale pot fi rezumate după cum urmează:
 - Anomalii autozomale.
 - Anomalii legate de sex.
- Atât anomaliiile autozomale, cât și cele legate de sex se pot datora:
 - Anomalii numerice (număr de cromozomi diferit de normal).
 - Anomalii structurale (modificarea structurii unui cromozom datorită adăugării sau ștergerii unei părți a acestuia).

Anomalii numerice ale cromozomilor autozomici

- Poliploidie - Se obține un întreg set de cromozomi (adică 23 de cromozomi) ($3n$, $4n$; modelul normal este $2n$). Acest lucru nu este compatibil cu viața.
- Aneuploidie - Unul sau mai mulți cromozomi sunt fie câștigați, fie pierduți.
 - Monozomie — Pierderea unui cromozom (în loc de cei doi tipici la oameni) dintr-o pereche de autozomi ($2n - 1$). Acest lucru este letal la bărbați.
 - Trisomie — Adăugarea unui cromozom autozom suplimentar ($2n + 1$). de ex
 - Sindromul Down (trisomia-21; $47 XY, +21$).
 - Sindromul Patau (trisomie-13; $47 XY, +13$).
 - sindromul Edwards (trisomie-18; $47 XY, +18$).

Anomalii numerice ale cromozomilor sexuali

- Mai frecvente decât anomaliiile numerice ale cromozomilor autozomici (cu excepția sindromului Down).
- Apare din cauza eșecului cromozomilor omologi de a se separa într-unul dintre ciclurile meiozei în timpul spermatogenezei sau oogenezei. Acest lucru este cunoscut sub numele de non-disjuncție.
- Monozomia este observată cu sindromul Turner ($45 X$ sau $45 XO$).

- Prezența a mai mult de un cromozom X produce un risc mai mare de retard mental (de exemplu, sindromul Klinefelter e—4 7 XXY).
- Prezența a mai mult de un cromozom Y (de exemplu 47 XYY) are ca rezultat bărbați înalți, cu comportament agresiv.

Anomalii structurale ale cromozomilor

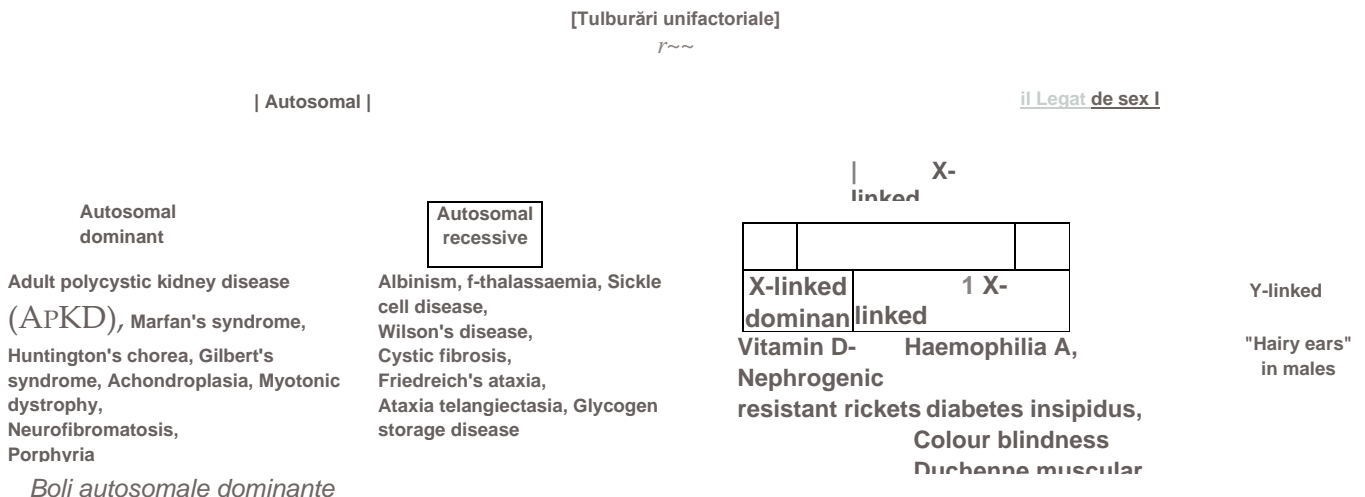
- Deleția — pierderea unei părți a unui cromozom (de exemplu, pierderea brațului scurt al cromozomului numărul 5 produce sindromul Cri-du-chat ; 46 XY, 5p-).
- Translocare — schimb de segmente între doi cromozomi neomologi, adică recombinația a două gene neînrudite pentru a forma noi informații genetice (de exemplu, sindromul Down la o mică proporție de pacienți din cauza translocării segmentelor cromozomilor 21 și 14; cromozomul Philadelphia din cauza translocăției între cromozomii 9 și 22).
- Cromozomi inel — fuziunea celor două capete ale aceluiași cromozom; există pierderi de material genetic la capetele cromozomului înainte de fuziune. Este notat cu simbolul „r” (de exemplu, cromozomul inel 20 este asociat cu epilepsia).
- Izocromozomi — un cromozom cu două brațe identice genetic, adică două brațe „p” sau două „q” (de exemplu, unele cazuri de sindrom Turner).

Î. Discutați baza genetică a bolilor umane.

Q. Scrieți o scurtă notă despre tulburările unifactoriale, multifactoriale și cromozomiale.

- Gregor Mendel este considerat părintele geneticii.
- Modul de moștenire a tulburărilor genetice urmează principiile mendeliane.
- Spectrul de tulburări genetice include următoarele trei categorii:
 - Tulburări unifactoriale sau tulburări monogenice
Aceste tulburări se datorează defectelor genei cu un singur mutant.
Notă: Se știe acum că mai multe dintre aceste dit^a se datorează unor mutații diferite în aceeași genă sau mutații care implică gene strâns asociate. Gradul de severitate și timpul de debut sunt controlate de mutații într-un număr necunoscut de gene metier.
 - Tulburări multifactoriale
Aceste tulburări sunt cauzate de o interacțiune a factorilor genetici și de mediu.
 - Tulburări cromozomiale
Aceste tulburări rezultă dintr-o anomalie a numărului sau structurii cromozomilor (discutate mai sus).

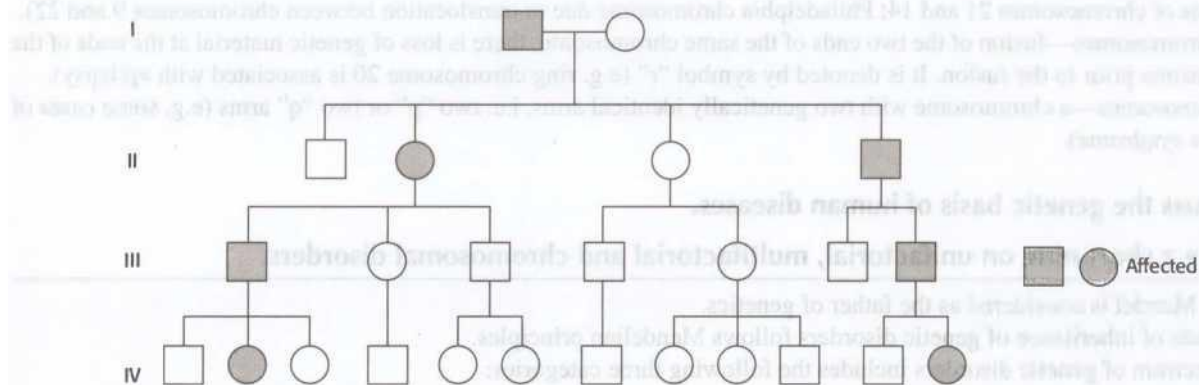
Tulburări unifactoriale



- Tulburările se manifestă în general atunci când unul dintre cei doi cromozomi omologi (pereche) poartă o genă mutantă la locusul în v ol v ed (alele).
- Caracterizat prin:
 - Transmitere verticală la generațiile următoare.
 - Un părinte este afectat în cele mai multe cazuri.
 - 50% șanse ca copilul unui părinte afectat să fie afectat.
 - Bărbații și femelele sunt afectați în mod egal.

- Unele boli autosomal dominante pot prezenta o expresie variabilă, adică variație în severitatea aceleiași boli (dominanță autosomală cu penetranță variabilă). Uneori, gena nu este exprimată deloc (non-penetranță), ceea ce explică trecerea aparentă a generațiilor.

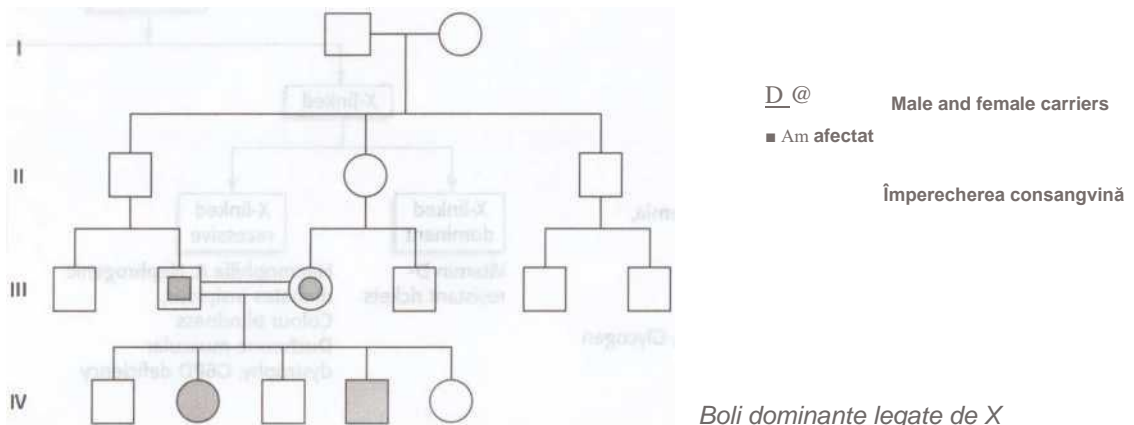
Autosomal Dominant Inheritance



Boli autosomale recesive

- Tulburările se manifestă în general, atunci când ambii cromozomi omologi poartă gene mutante la locusul implicat (starea homozigotă).
- În general, boala nu se manifestă atunci când este prezentă doar o alelă mutantă (adică în stare heterozigotă).
- Caracterizat prin:
 - Bărbații și femelele sunt la fel de probabil să fie afectați.
 - Boala nu este prezentă la părinți, urmași sau alte rude ale persoanei afectate (transmitere orizontală).
 - Nașterea unui copil afectat stabilește ambii părinți ca purtători ai unei singure copii a mutației genei.
 - Șansa unui al doilea copil afectat în frați este de una din patru sau 25% în fiecare sarcină. Cincizeci la sută sunt gote heterozii (normali clinic) și 25% sunt normali fără nicio genă mutantă.
 - Se observă rar în generația anterioară sau ulterioară a familiei, cu excepția cazului în care există consanguinitate sau o frecvență mare a genelor.

Autosomal Recessive Inheritance

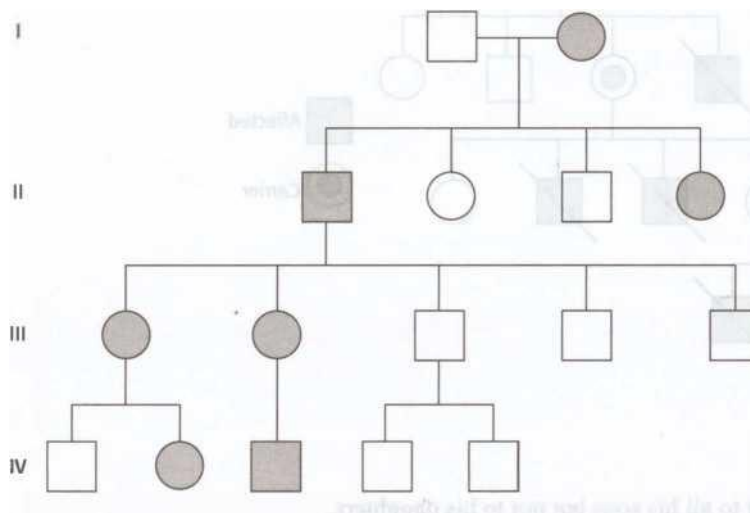


Boli dominante legate de X

- Gena mutantă pe cromozomul X.
- Caracterizat prin:
 - Nu există purtători, deoarece boala se va manifesta chiar dacă un singur cromozom are o genă anormală.
 - Trăsătura nu este niciodată transmisă de la tată la fiu, deoarece cromozomul X „normal” al fiului este de la mamă.
 - Toate fiicele unui tată afectat sunt bolnave, deoarece fiica primește X anormal de la tată.

- Dacă mama este afectată și tatăl este normal, 50% dintre fii și fiice sunt afectați.
- În general, bărbații sunt afectați mai grav decât femeile. Trăsătura poate fi letală la bărbați.

X-Linked Dominant Inheritance

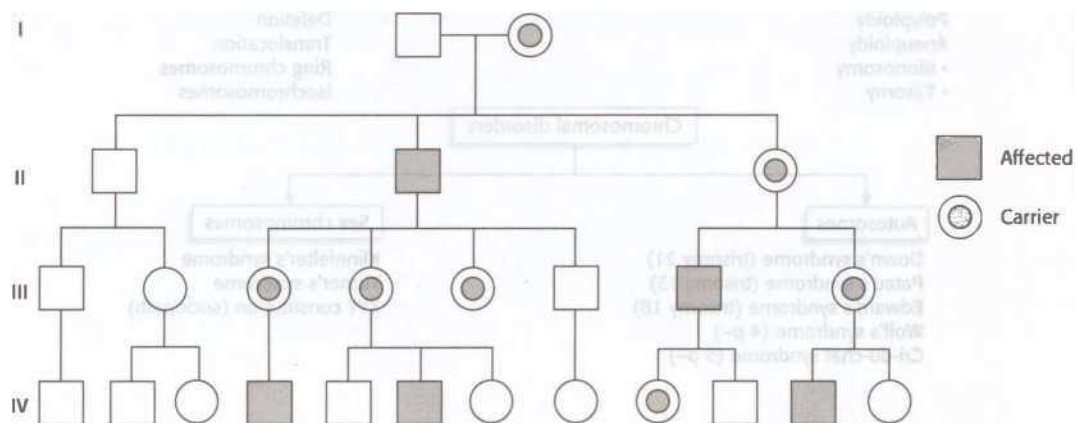


Affected

Boli recesive legate de X

- Gena mutantă pe cromozomul X.
- Caracterizat prin:
 - Ca și în cazul oricărei trăsături legate de X, boala nu se transmite niciodată de la tată la fiu.
 - Se manifestă numai la bărbați. În multe boli, bărbații nu supraviețuiesc.
 - Toți bărbații afectați dintr-o familie sunt rude prin mamele lor.
 - Trăsătura sau boala este transmisă de obicei de la un bunic afectat prin fiicele sale purtătoare la jumătate dintre nepoții săi.
- Mamele sunt întotdeauna purtătoare și toți fiii lor sunt afectați.
- Foarte rar, o femeie poate dezvolta boala. Acest lucru poate apărea din cauza:
 - Femeie care are, de asemenea, sindromul Turner (**XO**), unde este prezent doar un cromozom X.
 - Prezența sindromului de feminizare testiculară.
 - Tată normal cu mutație în cromozomul X și o femeie purtătoare.
 - Tatăl afectat și mama purtătoare.
 - Inactivarea cromozomului X normal în majoritatea celulelor (ipoteza Lyon).

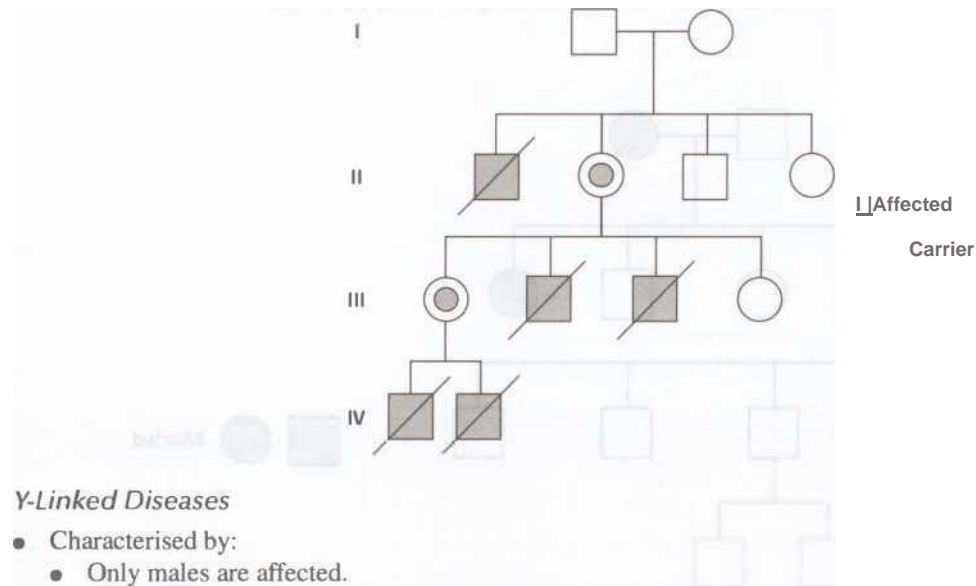
X-Linked Recessive Inheritance (With Males Surviving To Reproduce)



Affected

Carrier

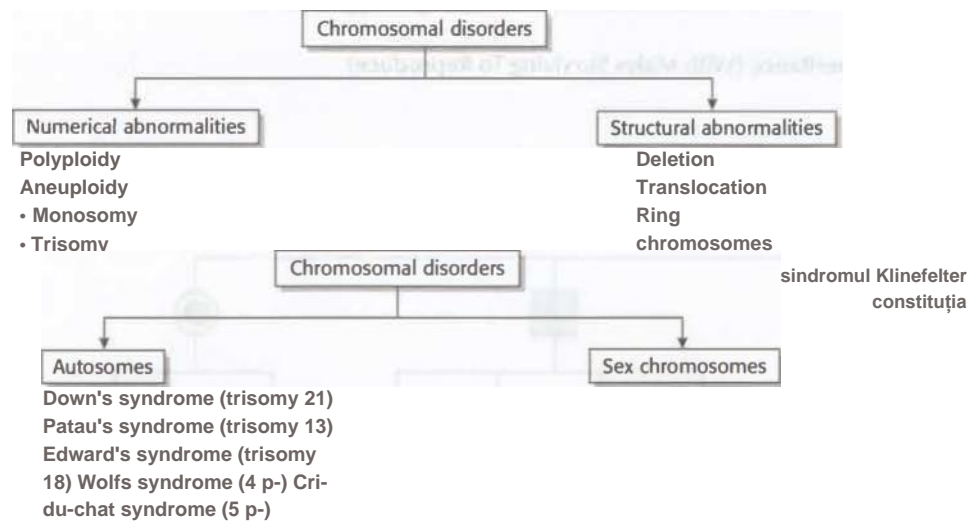
X-Linked Recessive Inheritance (With Males Not Surviving To Reproduce)

**Y-Linked Diseases**

- Characterised by:
 - Only males are affected.
 - An affected male transmits the trait to all his sons but not to his daughters.

Multifactorial Disorders**Chromosomal Disorders**

- Chromosomal disorders may be classified in two ways:



sindromului Turner (sociopat)

Î. Descrieți mongolismul (sindromul Down).

- Anormalitate autozomală în care numărul de autozomi este afectat (dezechilibru autozomal).
 - Cromozomul 21 suplimentar (trisomia 21) din cauza nedisjunției în timpul meiozei (95%).
 - 1% mozaicism - sunt prezente două linii celulare diferite, una are o constituție cromozomială normală, în timp ce cealaltă are un cromozom 21 suplimentar.
 - 4% din cauza translocării.
- Incidența — 1:700 de născuți vii.
- Relație semnificativă cu creșterea vârstei materne.

Caracteristici clinice

- Faciesul tipic se caracterizează prin punte nazală plată, gura deschisă, față plată, ochi larg distanțați (hipertelorism) și ochi în sus, oblici, cu pliuri epicanțice, urechi malformate și limbă brăzdată proeminentă (facies mongoloid). Alte caracteristici sunt:
 - Gât lat, scurt.
 - Brahicefalie.
 - Pliu simian — pli de flexie palmară unică (50% cazuri).
 - Deficiență mintală.
 - O formă de migdale a ochilor cauzată de un pli epicanțic al pleoapei.
 - Pata lui Brushfield pe iris.
 - Statură mică, hipotonie.
 - Pasiunea pentru muzică.
 - Boli cardiace congenitale — de exemplu ASD, VSD, tetralogia Fallot și defecte ale pernei endocardice.
 - Frecvența crescută a leucemiei.
 - Risc crescut de apnee în somn.

Î. Subliniați pe scurt caracteristicile clinice, diagnosticul, complicațiile și managementul sindromului Klinefelter.

- Cea mai frecventă tulburare cromozomială.
- Anomalii cromozomiale sexuale.
- Datorită nedisjunției cromozomului X în timpul meiozei.
- Bărbații sunt afectați și au un cromozom X în plus.
- Cel mai frecvent cariotip este XXY.
- Alte cariotipuri includ XXXY/XXXXY/XXYY

Caracteristici clinice

- Sterilitate (azoospermie), testicule mici.
- Ginecomastie.
- Proporțiile corpului eunucoid.
- Păr rar facial, corporal și sexual.
- Retardare mintală.
- Legat de vârsta maternă.

Diagnostic

- Cromozomul X suplimentar poate fi detectat ca un corp Barr pe frotiurile bucale. Pentru diagnosticul de confirmare se utilizează analiza cromozomilor pe limfocite din sângele periferic.
- Pentru diagnosticul prenatal, analiza cromozomilor pe amniocite sau vilozități coriale.
- Creșterea hormonului foliculostimulant (FSH), hormonul luteinizant (LH), estradiol și nivel scăzut până la normal de testosteron.

Complicații

- Riscul de a dobândi carcinom mamar la 47, XXY este crescut cu riscul relativ de peste 200 de ori.

- Complicațiile endocrine asociate includ diabetul zaharat, hipotiroidismul și hipoparatiroidismul.
- Bolile autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjogren și artrita reumatoidă sunt mai frecvente, cu frecvențe similare cu cele întâlnite la femei.
- Dezvoltarea venelor varicoase și a ulcerelor la nivelul picioarelor.
- Scăderea densității osoase.

management

- Tratamentul cu testosteron ar trebui să înceapă la pubertate, în jurul vârstei de 12 ani, în doze crescătoare suficiente pentru a menține concentrațiile serice adecvate vârstei de testosteron, estradiol, FSH și LH. Promovează normalizarea proporțiilor corpului și dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare normale. Cu toate acestea, nu afectează infertilitatea, ginecomastia și testiculele mici. De asemenea, reduce complicațiile pe termen lung ale osteoporozei, bolilor autoimune și cancerului de sân.
- Terapia logopedică timpurie.
- Kinetoterapie pentru hipotonie sau abilități motorii întârziate.

Î. Discutați pe scurt despre sindromul Turner.

- Anomalii cromozomiale sexuale.
- Datorită nedisjunției cromozomului X în timpul meiozei.
- Femelele sunt afectate acolo unde există o deleție a cromozomului X.
- Constituția genetică devine astfel 45 XO.
- În unele cazuri, este prezentă o combinație de monosomie X și celule normale (45,X/46,XX); este cunoscut sub numele de sindromul Turner mozaic.

Caracteristici clinice

- Statură mică.
- Gât palmat și linia părului posterior joasă.
- Piept larg — „cufăr scut”.
- Unghi de transport crescut la coate (cubit valgus).
- Limfedemul cel mai frecvent motiv pentru a detecta sindromul Turner în timpul copilăriei.
- Retardare mintală ușoară.
- Infertilitate.
- Amenoree primară cu hormon foliculostimulant (FSH) crescut.
- Coarctarea aortei sau a valvei aortice bicuspid.
- Lipsa caracteristicilor sexuale secundare.
- Nu are legătură cu vârsta maternă.

Tratament

- Hormonul de creștere crește înălțimea la acești pacienți.
- Adăugarea unei doze mici de estrogen este, de asemenea, benefică. Permite dezvoltarea normalizată a caracterelor sexuale secundare, precum și dezvoltarea mineralelor uterine și osoase.
- Corectarea bolilor cardiace congenitale.

Î. Explicați retardul mintal.

- Cunoscut și sub denumirea de dizabilitate intelectuală.
- Aici insuficiența mintală se caracterizează prin limitarea comportamentului adaptativ și a funcționării intelectuale. Diverse caracteristici sunt:
 - Încetinirea dezvoltării motorii.
 - Incapacitatea de a învăța.
 - Progres școlar slab.
 - Anomalii de comportament, cum ar fi comportamentul plictisitor sau prostesc.
 - Tipuri aberante de comportament (autism sau hipercinetism).
 - Persoană plictisitoare, apatică și subactivă.
 - Tulburări de personalitate.
 - Tulburări sociale sau de limbaj.
 - Probleme neurologice asociate, cum ar fi handicapuri motorii sau senzoriale, convulsii, orbire, surditate, coree, coreoatetoză etc.
- Cauze
 - Tulburări genetice precum sindromul Down și sindromul X fragil.
 - Cauze de mediu

- Expunerea prenatală la alcool, plumb, mercur, hidantoină, valproat și radiații.
- Cauze perinatale precum nașterea prematură, hipoxie, infecție, traumatisme, hemoragie intracraniană.
- Hidrocefalie, microcefalie.

- Sindromul rubeolei congenitale, infecții congenitale.
- Paralizie cerebrală.
- Stări posttraumatice, postmeningitice și postencefalitice.
- Traumă la naștere și kernicterus.
- Boli metabolice precum cretinism, fenilcetonurie, mucopolizaharidoze.
- Gradul de retard mintal este evaluat prin testarea IQ (coeficient de inteligență).

Vârsta mentală

Vârsta cronologică

Retardare mintală prin intervalul

IQ

• Ușoară	50-55 până la -70
• Moderat	35-40 până la 50-55
• Severă	20-25 până la 35-40
• Profundă	Sub 20-25

Î. Discutați despre prevenirea bolilor genetice.

- Depistarea carierei premaritale.
- Consiliere genetică.
- Detectarea asocierii genetice, adică markeri.
 - Polimorfismul de lungime a fragmentului de restricție (RFLP).
 - Tehnici de reacție în lanț a polimerazei (PCR).
- Diagnosticul prenatal.
 - Amniocenteza.
 - Studii biochimice, citogenetice și ADN.
 - Biopsie de vilozități coriale transcervicale (prelevare de vilozități coriale—CVS).
- Diagnosticul preimplantare.
 - Fertilizarea in vitro a ovulului și cultură până la stadiul de blastomer. O celulă este apoi studiată prin PCR sau tehnica sondei genetice pentru a detecta markerii genetici ai bolilor.

Î. Oferiți o scurtă descriere a terapiei genice.

- Tulburările genetice sunt cauzate atunci când genele sunt modificate astfel încât proteinele codificate nu sunt capabile să-și îndeplinească funcțiile normale. În mod similar, cancerul este cauzat atunci când oncogenele sunt activate sau genele supresoare tumorale sunt inactivate.
- Terapia genică este o tehnică de corectare a genelor defecte responsabile de dezvoltarea bolii prin utilizarea materialului genetic.
- Pe lângă afecțiunile monogenice, precum fibroza chistică, hemofilia, distrofia musculară, anemia falciformă, etc. Este și o potențială terapie în afecțiuni mai complexe, precum boli cardiovasculare, afecțiuni ale sistemului nervos, boli autoimune, imunodeficiențe congenitale și cancer.

Forme

- Terapia genică a liniei germinale se referă la modificarea celulelor liniei germinale. Nu este acceptată în prezent din motive etice.
- Terapia cu germeni somatici se referă la modificarea genetică a diferitelor celule somatice. Acest lucru poate fi realizat prin următoarele moduri:
 - Inserarea unei gene normale într-o locație nespecifică din genom pentru a înlocui o genă nefuncțională.
 - Repararea genei defecte prin mutație inversă selectivă.
 - Schimbarea unei gene anormale cu o genă normală (recombinare omoloagă).
 - Alterarea reglării unei gene anormale.
- Poate fi, de asemenea, un instrument pentru tratamentul tulburărilor non-genetice și poligenice prin furnizarea de gene care stimulează răspunsul imun, gene suicidare care induc moartea celulelor, gene care modifică informațiile celulare sau programul de dezvoltare sau gene care produc o proteină terapeutică cu funcții specifice.
- În cazuri de cancer, terapia genică poate fi sub diferite forme, inclusiv utilizarea vaccinurilor împotriva cancerului (imunoterapie), virușii țintă către celulele canceroase pentru liză și moarte (oncoliză) și introduce gene în celulele canceroase care

provoacă moartea sau restabilește fenotipul celular normal (transferul genetic).

- Dopaje genetice – transferul de celule sau elemente genetice (de exemplu , ADN, ARN) sau utilizarea agenților farmacologici sau biologici care modifică expresia genelor, cu potențialul de a îmbunătăți performanța athletică. Este o metodă interzisă de îmbunătățire a performanței.

Abordări

- Două abordări diferite:
 - În terapia genică „*ex vivo*”, celulele specifice sunt izolate și purificate de la un pacient, modificate genetic și reinfuzate.
 - În terapia genică „*in vivo*”, genele sunt transferate direct în țesutul pacienților folosind un vector. Aceasta este tehnica cea mai des folosită.
 - O genă „normală” este inserată în genom pentru a înlocui gena care provoacă boala. O moleculă purtătoare numită vector este utilizată pentru a livra gena terapeutică la celulele țintă ale pacientului. În prezent, cel mai comun vector este un virus. Virușii utilizați în mod obișnuit includ retrovirusuri (de exemplu, virusul leucemiei murine Moloney), adenovirusurile, virusurile adeno-asociate și lentivirusurile. Vectorii derivați de lentivirus sunt promițători, deoarece pot infecta atât celulele în diviziune, cât și cele care nu se divizează. Spre deosebire de virusurile de tip sălbatic, acești vectori sunt modificați prin ștergerea genelor esențiale care permit replicarea, asamblarea sau infectarea. În etapa următoare, celulele țintă, cum ar fi ficatul pacientului sau celulele pulmonare sunt infectate cu vectorul viral. Vectorul își descarcă apoi materialul genetic care conține gena umană terapeutică în celula țintă. Generarea unui produs proteic funcțional din gena terapeutică restabilește celula țintă la o stare normală. Pe lângă sistemele de livrare a genelor mediate de virusuri, opțiunile non-virale pentru livrarea genelor includ:
 - Inocularea directă a genei terapeutice în celulele țintă - ADN nu (valoare limitată).
 - Utilizarea lipozomilor pentru a transporta gena terapeutică către celulele țintă.
 - Utilizarea plasmidelor pentru a transporta gena terapeutică la celulele țintă.

Limitările Vectorilor

- Principala limitare a vectorilor adenovirali este răspunsul inflamator mediat de celulele B și celulele T care rezultă dintr-o activare precoce a celulelor imune. Majoritatea populației umane a fost expusă la infecții adenovirale și, prin urmare, are anticorpi împotriva diferitelor serotipuri.
- Alte dezavantaje ale adenovirusurilor sunt exprimarea lor pe termen scurt și transducția dificilă sau limitată a celulelor.
- Limitările importante ale vectorilor retrovirali includ titru scăzut de vector, eficiență scăzută a transfecției în experimente *in vitro*, instabilitatea particulelor și incapacitatea de a transduce celule post-mitotice nedivizate. Prin urmare, vectorii retrovirali sunt mai potriviți pentru terapia genică *ex vivo*.

Riscuri

- Potențial pentru vectori care produc boli prin recombinare cu alți viruși sau prin activarea genelor gazdei.
- Poate induce cancer atunci când vectorul și genele care urmează să fie transferate acționează împreună asupra unei proto-oncogene din apropiere prezentă în gazdă.
- Genele care au fost transferate (transgenele) pot produce unele riscuri după o latență îndelungată. Expunerea continuă, pe tot parcursul vieții, la transgene sau vectori crește probabilitatea ca proprietățile toxice subtile să devină manifeste pe termen lung.
- Pot apărea reacții imune excesive, producând efecte grave, inclusiv autoimunitate și moarte.
- Leucemia a fost raportată la pacienții tratați.

Aplicații terapeutice

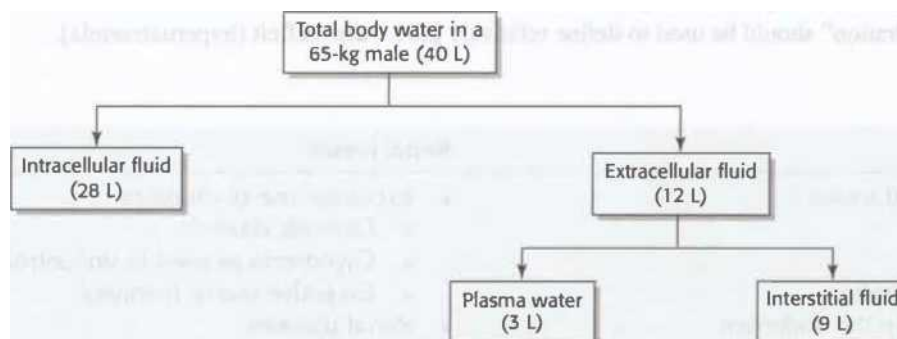
- În prezent, terapia genică nu a fost aprobată pentru uz clinic.
- Sunt în desfășurare studii pentru utilizarea terapiei genice în tratamentul diferitelor tulburări genetice, cancere, boli infecțioase și alte boli precum boala Alzheimer și ateroscleroza.

Capitolul 15

Tulburări ale echilibrului hidric, electrolitic și acido-bazic

Î. Dă o socoteală despre distribuția normală a apei în corpul unui bărbat adult mediu.

- Apa corporală reprezintă aproximativ 60% din greutatea corporală totală. Astfel, un mascul sănătos de 65 kg are aproximativ 40 L de apă.
- Apa din corp poate fi împărțită în două compartimente principale:
 - Compartiment extracelular care conține 25-40% din apa totală. Acesta se numește lichid extracelular (ECF).
 - Compartiment intracelular care conține 60-75% din apa totală. Acesta se numește lichid intracelular (ICF).
- Compartimentul extracelular poate fi împărțit în continuare în:
 - Compartimentul vascular.
 - Compartiment interstițial în raport de 1:3.
- Distribuția apei corporale la un mascul de 65 kg poate fi reprezentată după cum urmează:



Q. Definiți ionii, anionii și cationii. Numiți anionii și cationii importanți din corpul uman.

- Ionul este un atom sau un grup de atomi cu sarcină electrică.
- Anionul este un ion încărcat negativ. Exemple de anioni sunt: bicarbonatul (HCO_3^-), clorura (Cl^-), fosfații, sulfații, acizii organici și proteinele.
- Cationul este un ion încărcat pozitiv. Exemple de cationi sunt: sodiu (Na^+), potasiu (K^+), calciu (Ca^{++}) și magneziu (Mg^{++}).

Î. Care sunt principalii electroliți din compartimentele de lichide?

Q. Specificați intervalul valorilor normale ale electroliților obișnuiți, pH-ul și osmolalitatea sângelui.

- Sodiul (Na^+) și clorura (Cl^-) sunt electroliții principali din compartimentul ECF.
- Potasiul (K^+) și fosfatul sunt principalii electroliți din compartimentul fluidului intracelular (ICF).

Ancheta	Interval normal	Ancheta	Interval normal
• Sodiu (ser)	136-145 mmol/L	• Magneziu (ser)	2-3 mg/dL
• Potasiu (ser)	3,5-5,0 mmol/L	• pH-ul sângelui	7,38-7,44
• Clorura (ser)	98-106 mmol/L	• Bicarbonat (sânge)	21-28 mmol/L
• Calciu (plasma)	9-10,5 mg/dL	• Osmolalitate (ser)	285-295 mOsm/kg apă
• Fosfor (ser)	3-4,5 mg/dL		

Î. Ce înțelegeți prin decalaj anionic? Enumerați câteva condiții asociate cu decalajul anionic crescut.

- Gap anionic sau delta (Li) denotă concentrația anionilor nemăsurați din plasmă - și anume fosfați, sulfati, acizi organici și anioni proteici.
- Următoarea formulă poate fi utilizată pentru a calcula decalajul anionic:

$$\text{Gap anionic} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

- Intervalul anionic normal este de 10-12 mmol/L.
- Un decalaj anionic crescut este de obicei observat în unele forme de acidoză metabolică. Câteva exemple sunt date în caseta de informații de mai jos:

<ul style="list-style-type: none"> • Cetoacidoza diabetica • Acidoza lactică • Acidoza uremice • Intoxicatia cu izoniazida 	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxicatia cu salicilat • Intoxicatia cu metanol • Intoxicatia cu etilenglicol • Intoxicatia cu fier
--	--

- Dispozitivul anionic redus este observat în intoxicațiile cu litiu și bromură și în mielomul multiplu.

Î. Descrieți cauzele, caracteristicile clinice, caracteristicile de laborator și tratamentul depleției de volum.

- Reprezintă deficitele combinate de apă și sodiu.
- Termenul „deshidratare” ar trebui folosit pentru a defini deficitul de apă relativ pură (hipernatremie).

Cauze

Pierderi extrarenale	Pierderi renale
<ul style="list-style-type: none"> • Pierderi gastrointestinale <ul style="list-style-type: none"> • vărsături • Diaree • Aspirația gastrică • Sechestrare în abdomen <ul style="list-style-type: none"> • Peritonită • Pierderea din piele <ul style="list-style-type: none"> • Transpirație excesivă • Arsuri 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizarea excesivă de diuretice <ul style="list-style-type: none"> • Diureza osmotică • Glicozuria observată în diabetul necontrolat • Utilizarea excesivă a manitolului • Boli renale <ul style="list-style-type: none"> • Boli tubulare care risipesc sare • Faza diuretică a insuficienței renale acute • Insuficiență renală cronică • Deficitul de mineralocorticoizi <ul style="list-style-type: none"> • boala Addison

Caracteristici clinice

- Constatările clinice importante ale depleției de volum sunt pielea uscată și mucoasele, lacrimile reduse sau absente, turgența cutanată redusă, tahicardia, șocul, fontanelele deprimare (la sugari) și starea psihică alterată.
- La pacienții cu pierderi extrarenale, debitul de urină este redus.

Caracteristici de laborator

- Concentrația de sodiu este normală, redusă sau crescută în funcție de proporția de pierdere între apă și sodiu.
- Ureea din sânge este adesea crescută, în special în depleția severă a volumului.
- Sodiul urinar este important în diferențierea pierderilor renale de cele extrarenale. În cauze renale și suprarenale, sodiul urinar este de obicei mai mare de 20 mEq/L în timp ce este mai mic de 10 mEq/L în pierderile extrarenale.

Tratament

- Depleția de volum ușoară până la moderată se datorează adesea gastroenteritei. Acest lucru ar trebui corectat prin creșterea aportului oral de sodiu și apă, de obicei sub forma unei soluții orale de rehidratare.
- În cazurile severe, administrați fluide intravenos, de obicei sub formă de soluție salină normală sau lactat Ringer.

Î. Ce este hiponatremia? Discutați patofiziologia, cauzele, caracteristicile clinice și tratamentul acesteia.

- Hiponatremia indică faptul că fluidele corporale sunt diluate prin excesul de apă în raport cu soluția totală și este definită ca sodiu seric $< 135 \text{ mEq/L}$.

Fiziopatologia

- Cel mai adesea, hiponatremia este asociată cu o osmolalitate serică scăzută (hipotonicitate) cauzată fie de reținerea apei, fie de pierderea de sodiu.
- În unele cazuri, hiponatremia apare datorită acumulării de substanțe dizolvate în ECF (manitol, glucoză) unde osmolitatea este crescută.
- În mod normal, o ușoară reducere a sodiului seric duce la suprimarea ADH datorită reducerii osmolalității care determină excreția de urină diluată, normalizând astfel sodiul. Cu toate acestea, menținerea hiponatremiei apare din cauza următorilor factori:
 - Ingestia excesivă de apă.
 - Reducerea excreției de apă de către rinichi din cauza insuficienței renale.
 - Reducerea excreției de apă de către rinichi din cauza eliberării inadecvate de ADH [sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH)] sau sensibilitate crescută la ADH.
 - Reducerea excreției renale a apei din cauza fluxului lent de urină în tubii colectori. Acest lucru poate apărea dacă există o reabsorbție tubulară proximală îmbunătățită a sării și apei (ca în insuficiența cardiacă congestivă și ciroza hepatică) care limitează livrarea urinei către tubii colectori și, deoarece volumul este scăzut, urina curge atât de lent încât se concentrează și mai mult fără necesitatea de ADH.

Efectul hiponatremiei asupra creierului

- În câteva minute după dezvoltarea hipotonicității, apa intră în creier provocând umflarea acestuia și osmolalitatea redusă.
- Volumul creierului este parțial restabilit în câteva ore din cauza pierderii electroliților din celulele creierului. Aceasta este adaptarea rapidă.
- În următoarele câteva zile, volumul creierului este normalizat din cauza pierderii de compuși organici din celulele creierului. Aceasta este adaptarea lentă.
- Datorită pierderii de substanțe dizolvate din creier, osmolalitatea este scăzută. Corecția lentă a hipotonicității produce o creștere treptată a osmolalității creierului fără niciun risc. Cu toate acestea, corectarea rapidă a hiponatremiei produce pierderea apei cerebrale, ducând la leziuni ale creierului.

Cauze

Hiponatremie cu osmolalitate scăzută

- Volumul sanguin efectiv redus
 - Creșterea volumului ECF (stări de edem)
 - Insuficiență cardiacă congestivă Sindrom nefrotic
 - Ciroza hepatică
 - Volumul ECF redus (fără edem)
 - Pierderea renală de sodiu (diuretice, cetonurie, boala Addison)
 - Pierderea extrarenală de sodiu (transpirație, vărsături, diaree, peritonită, pancreatită)
 - Volum sanguin efectiv normal sau crescut
 - Sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH)
 - Polidipsie primară
 - Insuficiență renală cronică
-

Hyponatraemia with raised osmolality

- Hyperglycaemia

Caracteristici clinice

- Hiponatremia per se nu produce nicio caracteristică clinică semnificativă. Determină scăderea osmolalității celulare, care este responsabilă pentru diferite caracteristici.
- Acestea includ crampe musculare, slăbiciune și oboseală, confuzie mentală, dezorientare, comă și convulsii.
- Viteza de dezvoltare și severitatea hiponatremiei determină semnificația clinică a acesteia.

Tratament

- Cele mai importante pericole ale corectării rapide a hiponatremiei sunt suprasolicitarea vasculară, contracția creierului (dacă volumul creierului a fost deja normalizat prin pierderea acizilor organici) și mielinoliza pontină centrală. Acesta din urmă se caracterizează prin tetraplegie cu disartrite și disfație cu diferite niveluri de conștiență.
- Rata de corectare a hiponatremiei la un pacient simptomatic trebuie să fie în jur de 0,6 mEq/L/oră. La pacienții cu simptome severe, poate fi de 4-6 mEq/L în 2-4 ore, dar corecția totală într-o zi nu trebuie să depășească 8-10 mEq/L.
- Corectarea hiponatremiei necesită fie adăugarea de sodiu, fie eliminarea apei sau ambele. În majoritatea cazurilor de hiponatremie acută care necesită o corecție rapidă, cauza scăderii sodiului este excesul de apă și, prin urmare, este indicată eliminarea apei.
- Îndepărtarea apei în exces se poate realiza prin administrarea unui diuretic de ansă (care îndepărtează apa și sarea) și ser fiziologic hipertonic (care adaugă sare). Sub acțiunea diureticului de ansă, urina este aproape izotonică. Deoarece excreția urinei izotonice nu va modifica semnificativ concentrația de sodiu seric, creșterea nivelului de sodiu poate fi estimată cu precizie pe baza cantității de sodiu administrată.
- Când se dorește corectarea lentă a hiponatremiei la un subiect cu volum extins, cel mai bine este să restricționați lichidele. Dacă acest lucru nu este posibil, utilizați un diuretic de ansă și creșteți aportul de sare și potasiu.
- La pacienții cu volum ECF redus, prioritatea este restabilirea volumului intravascular prin perfuzarea saline normale.

Soluție salină hipertonică

- Pentru hiponatremie simptomatică sub formă de convulsii, stare psihică alterată sau comă, soluție salină hipertonică 3%.
- Pentru pacienții cu hiponatremie cronică, rata de corecție nu trebuie să depășească 0,5 mEq/L/oră.
- Pentru cazurile acute, viteza de corecție poate fi inițial de 1-2 mEq/L/oră.
- de fuziune a soluției saline hipertonică nu trebuie să depășească 1-1,5 mL/kg/oră și, în general, nu trebuie administrată mai mult de 3-4 ore. 1,2 mL/kg de soluție salină hipertonică vor crește sodiul cu aproximativ 1 mEq/L.
- Nivelurile de sodiu au fost verificate la 2, 3 și 6 ore.

Antagoniști ai receptorilor de vasopresină V2

- Tolvaptanul, un antagonist activ al receptorilor de vasopresină V2, promovează excreția apei fără electroliți.
- S-a dovedit a fi util în hiponatremia cronică.
- Efectele secundare includ creșterea fluxului de urină și sete și gură uscată.
- Agentul intravenos este conivaptanul care poate fi utilizat la pacienții euvolemici sau hipervolemici cu hiponatremie.

Î. Oferiți o scurtă descriere a sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic.

- Hipotonitatea ECF oprește în mod normal secreția de hormon antidiuretic (ADH). În sindromul hormonului antidiuretic inadecvat (**SIADH**), secreția de ADH poate continua „nepotrivit” în ciuda hipotonității ECF.
- Caracteristicile cardinale ale **SIADH** sunt:
 - Hiponatremie datorată retenției excesive de apă.
 - Osmolalitatea urinei inadecvat de mare (de obicei > 100 mOsm/L).
 - Osmolalitatea plasmatică <270 mOsm/L
 - Ureea plasmatică și creatinina sunt normale sau scăzute.
 - Continuarea excreției urinare de sodiu (>40 mEq/L).
 - Clinic, volum intravascular normal (euvolemie).
 - Sunt excluse atât hipotiroidismul, cât și deficitul de glucocorticoizi.

Cauze

- | | |
|-------------------|--|
| • Cauze pulmonare | Carcinom cu celule mici, pneumonie, tuberculoză, BPOC |
| • SNC provoacă | meningită, tumori, leziuni la cap, accident vascular cerebral |
| • Medicamente | Clorpropamidă, tolbutamidă, vincristină, ciclofosfamidă, carbamazepină |

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice includ greață, iritabilitate, confuzie, convulsii și comă. Nu există edem.

Tratament

- Cauza de bază ar trebui corectată.
- Aportul de lichide trebuie limitat la 500-1000 ml/zi.

- Demeclociclina (antagonist ADH) poate fi administrată în doză de 600-1200 mg/zi.
- În cazul hiponatremiei severe, poate fi rareori necesară perfuzia lentă de soluție salină hipertonică și frusemid.
- Corecția rapidă a hiponatremiei cu debut lent poate produce mielinoliză pontină centrală.

Î. Descrieți epuizarea primară a apei sau hipernatremia sau deshidratarea.

- O creștere a concentrației serice de sodiu > 145 mEq/L.

Fiziopatologia

- Hipernatremia este mult mai puțin frecventă decât hiponatremia, deoarece chiar și o mică creștere a concentrației de sodiu seric este un stimul puternic al setei.
- Concentrația crescută de sodiu se dezvoltă la acei pacienți care nu pot simți sete sau nu pot avea acces la apă.

Efectele hipernatremiei asupra creierului

- La câteva minute după dezvoltarea hipertonicității, celulele creierului pierd apă, provocând contracția creierului și o creștere a osmolalității.
- Adaptarea rapidă are loc în câteva ore, deoarece electroliții pătrund în celulele creierului provocând creșterea parțială a volumului creierului.
- În câteva zile, volumul creierului devine normal datorită acumulării intracelulare de compuși organici.
- Corecția lentă a stării hipertonicice nu induce edem cerebral, deoarece substanțele dizolvate acumulate sunt deplasate treptat din celulele creierului.
- În schimb, corecția rapidă poate duce la edem cerebral, deoarece creierul preia apă din ECF relativ hipoton.

Cauze

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Scăderea aportului • Pierderi crescute din piele • Pierdere respiratorie crescută • Pierderi crescute de urină | Comă, depresie, incapacitatea de a înghiți Febră, hipertiroidism, mediu cald Hiperventilație
Diabet insipid, boală chistică medulară |
|---|---|

Caracteristici clinice și investigații

- Caracteristicile clinice ale hipernatremiei se datorează osmolalității crescute și sunt aceleași cu cele ale hiperosmolarului diabetic stat.

Caracteristici clinice	Investigații
<ul style="list-style-type: none"> • Sete marcată • Slăbiciune musculară, rigiditate • Gură uscată • Confuzie mentală, comă 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematocritul de obicei >50% • Niveluri crescute de uree din sânge • Sodiu plasmatic crescut • Greutate specifică urinei >1,010
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoragie intracraniană (în hipernatremie acută) • Tahicardie și tensiune arterială sistolică scăzută 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliurie și greutate specifică urinei <1,010 în diabet insipid

management

- La pacienții cu debut treptat a epuizării apei în mai mult de 2 zile, corectarea trebuie făcută lent, deoarece scăderea rapidă a sodiului produce transferul apei din ECF în celulele creierului. Rata de corecție nu trebuie să depășească 0,7 mEq/L/oră.
- Când hiponatremia este asociată cu hipotensiune arterială din cauza depleției de volum, soluția inițială trebuie să fie soluție salină izotonică, astfel încât să crească volumul ECF. Cu toate acestea, dacă sunt prezente și caracteristici neurologice, terapia trebuie începută cu soluție salină N/2.
- Calculul deficitului de apă liberă:
 - Deficitul de apă liberă se calculează astfel: apă corporală totală x (sodiu plasmatic/140 - 1)
 - În general, 50% din acest deficit calculat este dat în primele 24 de ore și restul în următoarele 24 de ore

- Ca un ghid general, următoarea casetă arată cerința de lichide la o persoană de 65 kg:

Severitate	Lichidul și calea de administrare Cantitatea și timpul de înlocuire		
• Depleție ușoară (deficit de 1-2 L)	Apă pe gură sau 5% glucoză IV	2 L, peste 6-12 ore	5% Glucoză IV
• Moderat (deficit 2-4 L)	L, peste 24 de ore		
• Sever (deficit 4-10 L)	0,9% NaCl IV	1 L, peste 1 oră	
	5% Dextroză IV	3 L, peste 2 ore	
	5% Dextroză IV	4 L, peste 24-48 ore	

Ameliorarea setei, debitul de urină mai mare de 1500 ml/24 de ore și nivelurile normale de sodiu în plasmă indică o corecție adecvată.

Î. Care sunt cauzele comune ale edemului generalizat?

Q. Discutați mecanismul formării edemului. Cum veți diferenția între edem cardiac, renal și hepatic?

Excesul de sodiu și apa are ca rezultat o stare de edem generalizat.

Cauze

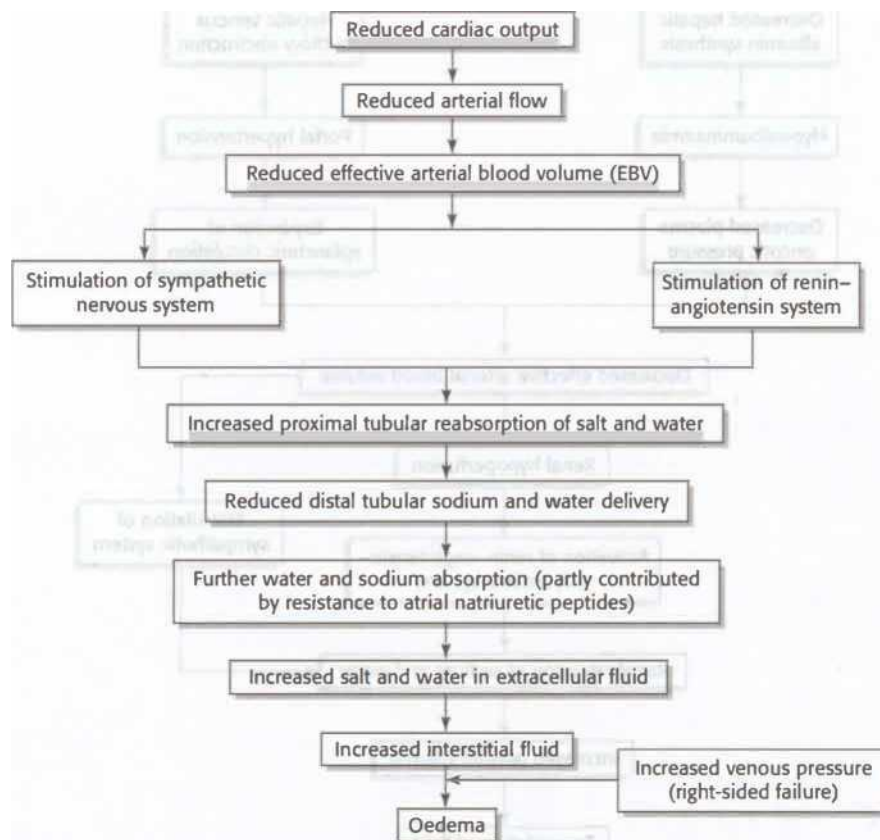
Congestive heart failure	Acute renal failure	Severe malnutrition
Nephrotic syndrome	Chronic renal failure	Drugs—Oestrogens, NSAIDs, corticosteroids, vasodilators, calcium channel blockers (e.g. amlodipine)
Hepatic cirrhosis	Pregnancy	
Acute glomerulonephritis	Protein-losing enteropathy	
Hypothyroidism	Chronic venous insufficiency	

Notă: Amlodipina produce în general edem de pedală

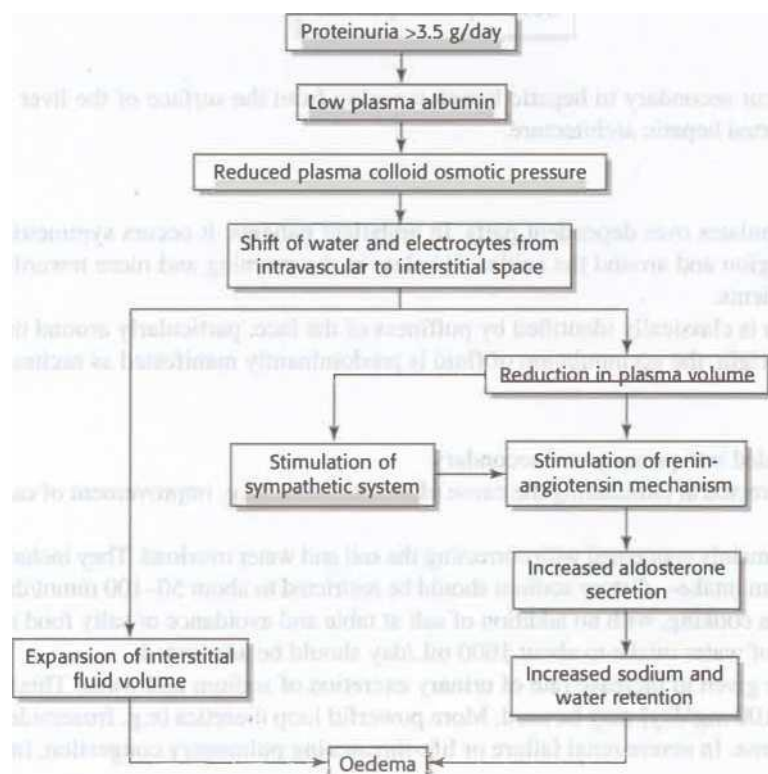
Patogeneza

- Edemul apare atunci când există un dezechilibru între forțele care provoacă filtrarea fluidului și cele care provoacă absorbția fluidului, rezultând filtrarea netă.
- Se poate datora unei creșteri a presiunii hidraulice capilare, unei creșteri a permeabilității capilare sau unei creșteri a presiunii oncotice interstițiale sau din cauza unei reduceri a presiunii oncotice plasmatică.
- Rinichii au un rol central în menținerea homeostaziei fluidelor corporale. Ele controlează volumul ECF prin ajustarea excreției de sodiu și apă.
- ADH care este secretat ca răspuns la stimuli cum ar fi modificări ale volumului sanguin, tonicității și tensiunii arteriale este regulatorul principal al apei din corp.
- Volumul sanguin arterial efectiv (EABV) se corelează cu volumul ECF. Este sesizat de mecanismele homeostatice de volum care modifică reabsorbția renală de sodiu.
- La persoanele sănătoase, încărcarea cu sodiu crește volumul ECF și EABV rezultând natriureză promptă și restabilirea volumelor normale.
- La persoanele cu depleție de volum, volumul EABV și ECF sunt reduse, ceea ce activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, ducând la retenția renală de sodiu și restabilirea volumului sanguin normal.
- În stările edematoase, există o reducere a EABV care activează sistemul nervos simpatic, axa renină-angiotensină-aldosteron și secreția de ADH. Datorită acestor mecanisme compensatorii, edemul persistă.
- Se discută patogenia edemului în afecțiunile clinice frecvent întâlnite, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, sindromul nefrotic și ciroza hepatică.

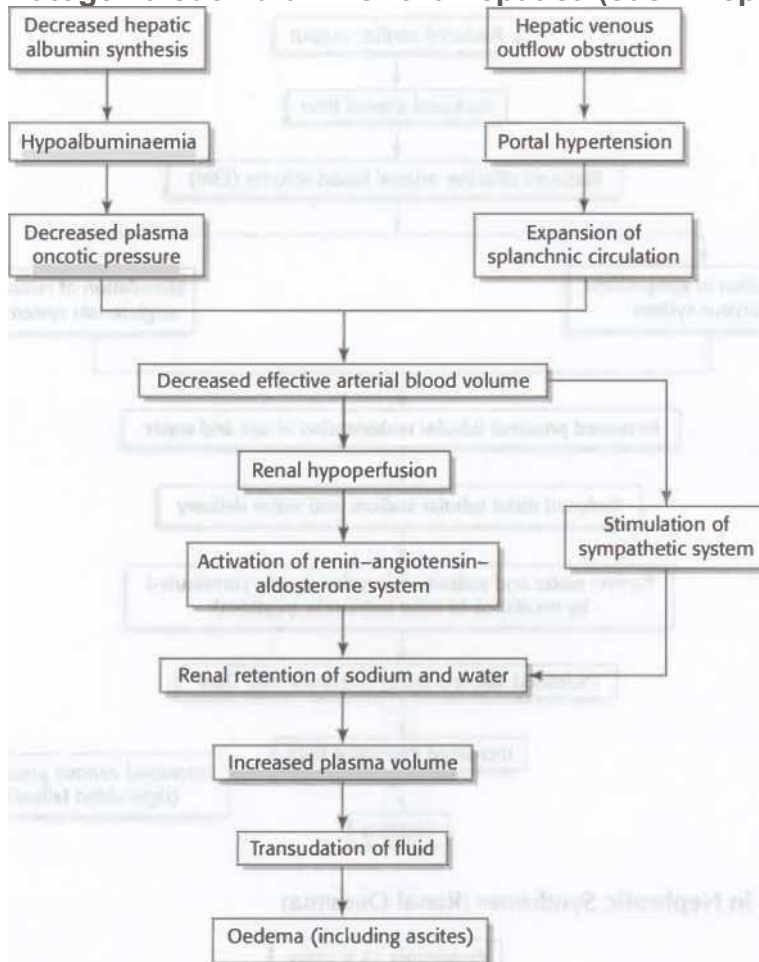
Patogenia edemului în insuficiența cardiacă (edem cardiac)



Patogenia edemului în sindromul nefrotic (edem renal)



Patogenia edemului în ciroza hepatică (edem hepatic)



Notă: Ascita poate apărea, de asemenea, ca urmare a plângerii limfei hepatice de la suprafața ficatului, ca urmare a obstrucției limfatice de către arhitectura hepatică distorsionată.

Caracteristici clinice

- Edemul cardiac se acumulează peste părțile dependente. La pacienții ambulanți, apare simetric la nivelul picioarelor, în special în regiunea pretibială și în jurul gleznelor. Este mai puțin dimineța și mai mult spre seară. Edemul este sacral la pacienții imobilizați la pat.
- Edemul de origine renală este identificat în mod clasic prin umflarea feței, în special în jurul regiunii periorbitale.
- În edemele de origine hepatică, acumularea de lichid se manifestă predominant sub formă de ascită.

management

- Tratamentul poate fi împărțit în primar și secundar.
- Tratamentul primar este îndreptat spre eliminarea cauzei problemei - de exemplu, îmbunătățirea funcției cardiace, corectarea hipoalbuminemiei.
- Tratamentul secundar se preocupă în principal de corectarea supraîncărcării cu sare și apă. Acestea includ următoarele măsuri:
 - Restricționarea aportului de sodiu — sodiul alimentar trebuie limitat la aproximativ 50-100 m ol/zi. O „dietă fără sare adăugată”, care permite sarea doar la gătit, fără adăugare de sare la masă și evitarea alimentelor sărate este în general satisfăcătoare.
 - Ar trebui recomandată o restricție modestă a aportului de apă la aproximativ 1000 ml/zi.
 - Diureticele trebuie administrate pentru a crește rata de excreție urinară de sodiu și apă. Pot fi utilizate diuretice tiazidice (de exemplu hidroclorotiazidă 50-100 mg/zi). Diureticele de ansă mai puternice (de exemplu, frusemidă 40-120 mg/zi) pot fi utilizate în edemul sever. În insuficiență renală severă sau congestie pulmonară care pune viața în pericol, se poate utiliza frusemidul intravenos.

Î. Discutați despre fiziologia normală a potasiului din organism.

- Potasiul este unul dintre elementele majore ale ICF.
- Aproape 98% din potasiu este prezent în ICE
- Concentrația în ECF variază între 3,5 și 5,0 mEq/L.
- Potasiul este abundent în carne, portocale, lămâie, struguri, banane și fructe uscate.

Fiziologie

- Potasiul este principalul cation intracelular (concentrația ICF este de 150--160 mEq/L) iar gradientul de concentrație dintre ECF și ICF este menținut de sistemul ATPază stimulat de $\text{Na}^+ \text{K}^+$.
- Potasiul ECF influențează foarte mult funcția neuromusculară, deoarece aceasta din urmă depinde de raportul dintre ICF și ECF potasiu. Deoarece concentrația de potasiu ECF este scăzută, o mică modificare a potasiului ECF produce o modificare mare a acestui raport și, prin urmare, influențează excitabilitatea țesutului. Pe de altă parte, este necesară doar o modificare mare a potasiului ICF pentru a schimba semnificativ raportul.
- Pentru o pierdere sau un câștig de 100--200 mEq, potasiul plasmatic scade sau crește cu 1 mEq/L, respectiv.
- O încărcătură acută de potasiu este preluată activ de țesut, dar în câteva ore excreția renală de potasiu crește. Din acest motiv, hiperkaliemia susținută este rareori produsă de ingestia crescută de potasiu.
- Pe de altă parte, răspunsul renal de conservare a potasiului este lent atunci când aportul de potasiu este redus. Excreția nu scade la niveluri minime timp de 1-2 săptămâni și în această perioadă de adaptare renală treptată se pot pierde din organism aproximativ 200 mEq de potasiu.
- Excreția renală a potasiului se face în principal prin secreția la nivelul tubilor distali și a canalelor colectoare, deoarece potasiu filtrat este aproape complet reabsorbit proximal. Această secreție este influențată de nivelurile de aldosteron, debitul de urină tubular distal, starea acido-bazică și concentrația de potasiu a celulelor tubulare.
 - În hiperkaliemie, secreția de potasiu este stimulată direct datorită creșterii concentrației de potasiu în celula tubulară și indirect prin creșterea secreției de aldosteron.
 - Administrarea de diuretice de ansă mărește fluxul de lichid distal care crește secreția de potasiu.
 - Acidoza reduce secreția tubulară de potasiu în timp ce alcaloza o stimulează.
- Modificările metabolice influențează distribuția potasiului în organism. Acidoza determină schimbarea potasiului de la ICF la ECF, în timp ce alcaloza produce efect opus.
- Insulina produce schimbarea potasiului în ICE

Î. Care sunt cauzele hipokaliemiei? Prezentați pe scurt caracteristicile clinice, manifestările ECG și managementul hipokaliemiei.

Cauze

- Pierderea tractului gastrointestinal Vărsături, diaree, fistule, adenom vilos, ureterosigmoidostomie, intestinal obstrucție
- Pierderi de urină Hiperaldosteronism primar și secundar, sindrom Cushing, tubular renal acidoză, diuretice, hipomagneziemie
- Deplasarea intracelulară a K^+ alcaloză, insulină în doze mari, paralizie periodică
- Aport redus Dieta care conține lichide IV inadecvate · fara potasiu

Caracteristici clinice

- Slăbiciune musculară generalizată și deprimare a reflexelor tendinoase.
- Ileus paralytic.
- rabdomioliză.
- Modificările ECG ale hipokaliemiei includ aplatizarea și inversarea undelor T, slăbirea segmentului ST și apariția undei U. Undele T pot dispărea ducând la prelungirea aparentă a intervalului QT (de fapt, intervalul QU).
- Pot apărea aritmii atriale și ventriculare, în special la pacienții care primesc digitale.
- Moartea poate apărea din cauza paraliziei respiratorii sau a stopului cardiac.

Tratament

- Tratamentul trebuie să fie îndreptat spre corectarea hipokaliemiei și eliminarea cauzei pierderii de potasiu.
- Suplimentarea cu potasiu poate fi administrată oral sau intravenos sub formă de clorură de potasiu (KCl).

- Pacienții cu hipokaliemie ușoară cu potasiu între 3,0 și 3,5 mEq/L sunt de obicei asimptomatici și nu necesită tratament urgent. Acești pacienți trebuie sfătuiți să urmeze o dietă bogată în potasiu.
- Pacienții cu hipokaliemie moderată cu potasiu între 2,5 și 3 mEq/L trebuie să primească potasiu oral în doză de 60-80 mEq/zi în doze divizate (20 ml de soluție orală de clorură de potasiu conține 15 mEq de potasiu).
- Dacă pacientul nu poate tolera potasiul oral sau pierderile gastrointestinale sunt masive, este necesară suplimentarea intravenoasă cu potasiu. Pacienții cu hipokaliemie simptomatică moderată sau severă cu potasiu <2,5 mEq/L necesită, de asemenea, potasiu intravenos.
- Soluție salină izotonică (500 ml) care conține 20 mEq de potasiu (sub formă de clorură) trebuie administrată timp de 2-3 ore. Măsurătorile repetate ale potasiului plasmatic sunt necesare pentru a determina dacă mai este necesar KCl. De asemenea, este de preferat să monitorizați pacientul folosind un monitor cardiac.
- Pacienții cu hipomagnezie pot fi refractari doar la înlocuirea cu potasiu. Acești pacienți necesită atât magneziu, cât și potasiu.

Î. Care sunt cauzele hiperkaliemiei? Discutați pe scurt caracteristicile clinice, manifestările ECG și managementul hiperkaliemiei.

Cauze

Impaired excretion	Acute renal failure, severe CRF, Addison's disease, hypoaldosteronism, type 4 renal tubular acidosis, potassium sparing diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, NSAIDs
Excessive intake	Intravenous fluids containing K ⁺ , high K ⁺ foods
Tissue breakdown	Haemolysis, rhabdomyolysis, crush injury, burns, tumour lysis syndrome
Shift of K ⁺ out of cell	Acidosis, insulin deficiency, hyperkalaemic periodic paralysis, p-blockers, digitalis poisoning, succinylcholine
Pseudohyperkalaemia	Haemolysed blood sample, marked thrombocytosis

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice comune includ aritmii cardiace, slăbiciune musculară care progresează spre paralizie flască și jenă respiratorie.
- Manifestările electrocardiografice ale hiperkaliemiei sunt:
 - Unde T înalte, cu vârf.
 - Prolungirea intervalului PR.
 - Înălțimea redusă a undei P.
 - Prolungirea complexului QRS.
 - Model „undă sinusoială”.
- Pot apărea fibrilație ventriculară terminală și oprire.

management

- Identificarea și eliminarea cauzelor subiacente.
- Când există modificări ECG marcate, 10 ml de soluție de gluconat de calciu 10% se administrează intravenos lent, timp de 2-5 minute. Stabilizează celulele miocardice.
- Administrarea intravenoasă de glucoză împreună cu insulină încurajează trecerea potasiului din compartimentul extracelular în compartimentul intracelular.
 - 50 ml de glucoză 50% plus 10 unități de insulină solubilă (pură) pot fi administrate intravenos sub formă de bolus.
 - Alternativ, în hiperkaliemia moderată, 500 ml de glucoză 20% plus 10 unități de insulină solubilă pot fi administrate sub formă de perfuzie timp de 6-12 ore.
- Administrarea intravenoasă a 50-100 ml de bicarbonat de sodiu 8,4% este utilă la pacienții cu insuficiență renală cu hiperkalemie și acidoză.
- Nebulizarea agonistilor β_2 (salbutamol, terbutalină) poate reduce, de asemenea, nivelurile de potasiu prin producerea deplasării potasiului către compartimentul intracelular. Doza de salbutamol este de 10-20 mg timp de 10 minute și se poate repeta la fiecare 2-6 ore.
- Rășinile schimbătoare de cationi, cum ar fi polistiren sulfonatul de sodiu, sunt utile în îndepărtarea K⁺. Rășinile pot fi administrate oral sau sub formă de clismă.
- Dacă aceste măsuri eșuează, este indicată hemodializa.

Î. Discutați pe scurt despre fiziologia echilibrului acido-bazic.

Q. Descrieți diferiți termeni utilizați în evaluarea statusului acido-bazic al unui pacient.

Fiziologie normală

- Zilnic se produc aproximativ 20.000 mmol de acid carbonic (din metabolismul carbohidraților și grăsimilor) și 80 mEq de acizi nevolatili (din metabolismul proteinelor dietetice). În ciuda acestui fapt, pH-ul ECF este menținut între 7,36 și 7,44. Apărarea împotriva modificărilor pH-ului este asigurată de trei sisteme tampon: tamponi fiziologici, mecanisme pulmonare și mecanisme renale.

Tamponi fiziologici

Sistemul bicarbonat-acid carbonic

- Tampon fiziologic major.
- Bicarbonatul este transformat în apă și dioxid de carbon ori de câte ori se adaugă ioni de H^+ . Dioxidul de carbon astfel eliberat este excretat de plămâni.
- Capacitatea totală de tamponare a acestui sistem este de aproximativ 15 mEq/L, ceea ce este suficient pentru doar 15-20 de zile. Cu toate acestea, rinichii au capacitatea de a regenera bicarbonatul și, prin urmare, ajută la menținerea capacității de tamponare a ECF.

Proteine intracelulare

- Hemoglobina este cea mai importantă dintre toate proteinele intracelulare și poate tampona cantități mari de ioni H^+ fără a perturba pH-ul.
- În celulele roșii, dioxidul de carbon se combină cu apa pentru a forma acid carbonic, care se disociază pentru a produce ioni de H^+ care sunt tamponați de hemoglobină.

Os

- Conține o cantitate mare de bicarbonat și poate tampona părți din încărcătura acidă acută.

Mecanisme pulmonare

- Dioxidul de carbon este principalul acid volatil al metabolismului care este echivalent cu acidul carbonic potențial.
- Concentrația normală de dioxid de carbon din organism este menținută în jurul valorii de 1,2 mmol/L de către plămâni. La această concentrație, excreția pulmonară este egală cu producția metabolică de dioxid de carbon.

Mecanisme renale

- Rinichii reabsorb bicarbonatul filtrat și, de asemenea, regenerează bicarbonatul proaspăt.
- Bicarbonatul este reabsorbit atât în segmentul proximal cât și în cel distal prin secreția de protoni în lichidul tubular. Pentru fiecare moleculă de bicarbonat filtrată, o moleculă este adăugată în sânge prin acest mecanism.
- Bicarbonatul nou este regenerat prin secreția de protoni în tamponii urinare. Aproximativ o treime este titrată la fosfat, în timp ce restul este secretat sub formă de amoniu.
- Rata secreției de protoni de către rinichi este influențată de o serie de factori:
 - Tensiunea dioxidului de carbon.
 - Reabsorbția bicarbonatului este direct legată de tensiunea ECF de dioxid de carbon. Hipercapnia stimulează și hipocapnia inhibă reabsorbția renală a bicarbonatului.
 - Volumul lichidului extracelular.
 - Contrakția volumului extracelular mărește reabsorbția renală a bicarbonatului.
 - Nivelurile de aldosteron.
 - Hiperaldosteronismul stimulează reabsorbția bicarbonatului de către rinichi și poate duce la alcaloză.
 - Depozitele corporale de potasiu.
 - Hiperkaliemia severă produce secreție crescută de H^+ și, prin urmare, produce alcaloză datorită reabsorbției crescute a bicarbonatului.

Evaluarea stării acido-bazice

- Aceasta se bazează pe modificări ale sistemului bicarbonat-acid carbonic și este descrisă de ecuația Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log \frac{\text{Bicarbonat}}{\text{Acid carbonic}}$$

- pK_a este constanta de disociere și pentru sistemul acid carbonic-bicarbonat și este 6,1.
- Acidul carbonic poate fi exprimat ca dioxid de carbon dizolvat și este egal cu $\alpha \times pCO_2$, **unde** α reprezintă coeficientul de solubilitate și este egal cu 0,031 mmol/L/mmHg de CO_2 . La un pCO_2 de 40 mmHg, acidul carbonic va fi de 1,2 mmol/L.
- Analizoarele de gaze din sângele arterial măsoară pH-ul și pCO_2 iar concentrația de bicarbonat este calculată folosind formula menționată mai sus.
- Modificând ecuația menționată mai sus, se poate obține o ecuație mai practică:
 - $H^+ (nmol/L) = 24 \times pCO_2 / HCO_3^-$ (la un pH de 7,4, concentrația de H^+ este de 40 nmol/L).

Termeni obișnuiți utilizați în evaluarea stării acido-bazice

- Acidoza înseamnă orice tulburare care adaugă acid sau elimină bazele din organism.
- Alcaloza înseamnă orice tulburare care adaugă alcalii sau elimină acidul din organism.
- Acidemia indică o tulburare în care pH-ul este decedat.
- Alkaliemia înseamnă o tulburare în care pH-ul este crescut.
- Tulburările respiratorii sunt cele în care inițial există o modificare a concentrației de dioxid de carbon.
- Tulburările metabolice sunt cele care afectează inițial concentrația de bicarbonat.
- Bicarbonat standard.
 - Deoarece concentrația de bicarbonat în plasmă este afectată de modificările pCO_2 , **adică** tulburările respiratorii, baza tampon și bicarbonatul standard au fost utilizate pentru a indica modificări pur metabolice. Bicarbonatul standard este concentrația de bicarbonat în plasmă dintr-o probă de sânge complet oxigenată echilibrată cu un pCO_2 de 40 mmHg la 37°C. O valoare standard a bicarbonatului sub 24 mmol/L indică acidoză metabolică și peste 24 mmol/L alcaloză metabolică.
- Baza tampon.
 - Reprezintă concentrația totală echivalentă a tuturor componentelor tampon anionice (de bază) ale sângelui, și anume hemoglobina, bicarbonatul, proteinele plasmatice și fosfații. În mod normal, este de 48 mmol/L.
- Excesul de bază sau deficitul de bază.
 - Excesul de bază indică abaterea tamponului de bază de la valoarea sa normală. De asemenea, poate fi definit ca numărul de mmol de acid puternic necesar pentru a ajusta pH-ul la 7,4 atunci când sângele este echilibrat la o pCO_2 de 40 mmHg. Se calculează din pH, pCO_2 și hemoglobina. O creștere a cantității de bază tampon este denumită exces de bază, în timp ce o scădere poate fi denumită deficit de bază sau exces de bază negativ.

Q. Discutați cauzele, caracteristicile clinice și managementul acidozei metabolice.

- Acidoza metabolică se caracterizează printr-o reducere a bicarbonatului plasmatic și o creștere consecutivă a concentrației ionilor de hidrogen. Presiunea parțială a dioxidului de carbon este redusă secundar prin hiperventilație.
- Gapul anionic se datorează prezenței unor anioni nemăsurați, cum ar fi albumina, sulfatii, fosfații și acizii organici. Acumularea crescută a acestor anioni nemăsurați duce la acidoză cu decalaj anionic crescut. La unii pacienți cu acidoză, există un schimb de bicarbonat cu clorură care duce la pierderea bicarbonatului și hipercloremie. Acest lucru duce la un decalaj anionic normal cu acidoză.

Cauze

Gap anionic crescut

- Insuficiență renală severă
- Creșterea producției de acizi organici
 - Cetoacidoza diabetica
 - Cetoza alcoolică
 - Cetoza de foame
 - Intoxicații: metanol, salicilați, etilenglicol, monoxid de carbon, cianura
 - Creșterea producției de acid lactic:
 - Stop cardiorespirator
 - Convulsii
 - Șoc
 - Septicemie
 - Insuficiență hepatică

Gap anionic normal (hipercloremie)

- Diaree (pierderea de alcali)
 - Diuretice care economisesc potasiu (disfuncție tubulară renală)
 - Acidoza tubulara renala
-

Caracteristici clinice

- În cazurile severe, există o respirație profundă oftat (respirație Kussmaul sau „foame de aer”).
- Vasodilatația periferică și reducerea debitului cardiac pot duce la scăderea tensiunii arteriale.
- Acidoza severă poate fi asociată cu somnolență, confuzie și comă.
- Bicarbonatul seric este scăzut, pH-ul sângelui este scăzut și presiunea parțială a dioxidului de carbon este scăzută.

Delta-Delta Gap

- Calculați decalajul delta-delta, dacă este prezentă acidoză metabolică cu un decalaj anionic crescut.
- Se distinge între o acidoză metabolică pură cu decalaj anionic și o tulburare mixtă acido-bazică, atât cu acidoză cu decalaj anionic, cât și cu acidoză non-anionică.
- Decalajul delta-delta se calculează după cum urmează:
 - $\text{Delta-delta gap} = \text{Delta anion gap} - \text{Delta bicarbonat}$
 (Gapul anionic delta este o creștere a decalajului anionic de la 12; bicarbonatul delta este o scădere a bicarbonatului de la 24).
- Într-o acidoză metabolică cu decalaj anionic pur, decalajul delta-delta ar trebui să fie aproximativ zero.
- Dacă decalajul delta-delta este semnificativ pozitiv, există o alcaloză metabolică în plus față de acidoza metabolică a decalajului anionic.
- Dacă decalajul delta-delta este semnificativ negativ, există o acidoză metabolică non-anionică concomitentă.

Tratament

- Scopul principal al tratamentului este corectarea tulburării de bază.
- Bicarbonatul de sodiu poate fi administrat în acidoză severă.
- În insuficiența renală cu acidoză metabolică, poate fi necesară dializa.

Î. Oferiți o scurtă descriere a alcalozei metabolice.

- Alcaloza metabolică se caracterizează prin creșterea bicarbonatului în plasmă, scăderea concentrației ionilor de hidrogen și o mică creștere compensatorie a presiunii parțiale a dioxidului de carbon.

Cauze**Sensibil la clorură (Cl în urină <10 mEq/L)**

- vărsături
- Drenaj gastric
- Utilizare diuretică
- Post-hipercapnie

Rezistent la clor (urină Cl >20 mEq/L)

- Exces de mineralocorticoizi - hiperaldosteronism primar și secundar, sindrom Cushing, utilizarea de glucocorticoizi, ingestia de lemn dulce

Alții

- Ingestia excesivă de alcali

Caracteristici clinice

- Tulburările clinice specifice sunt rare. Alcaloza acută poate induce tetanie datorită activității neuromusculare crescute.

Tratament

- Cauzele care stau la baza trebuie corectate.
- Administrarea normală de ser fiziologic este utilă în alcaloza metabolică sensibilă la clorură.
- Suplimentarea cu clorură de potasiu este necesară în cazurile de alcaloză asociată cu hipokaliemie.

Q. Discutați acidoza respiratorie.

- Acidoza respiratorie apare atunci când ventilația alveolară nu reușește să țină pasul cu rata producției de dioxid de carbon. Ca urmare, presiunea parțială a dioxidului de carbon crește, concentrația ionilor de hidrogen crește și are loc o creștere compensatorie a nivelului de bicarbonat.
- Acidoza respiratorie acută se întâlnește în insuficiența respiratorie acută de tip 2. Aici, presiunea parțială a dioxidului de carbon este mare și presiunea parțială a oxigenului este scăzută.

Cauze**Tulburări ale schimbului de gaze***Acut*

- Astm sever
- Exacerbarea acută a bolii pulmonare obstructive
- Stadiile târzii ale edemului pulmonar
- Inhalarea unui corp străin
- Ventilatoare defectuoase

Cronic

- Boala pulmonară obstructivă cronică

Tulburări ale sistemului musculo-scheletic*Acut*

- Cufătură cu bătaie

Cronic

- Miastenia gravis

- Pneumotorax de tensiune sau hemotorax masiv • Poliomielite

- Utilizarea aminoglicozidelor

Anomalii ale SNC și ale măduvei spinării*Acut*

- Supradozaj cu opiacee și sedative
- Utilizarea agenților anestezici generale
- Stop cardiac
- Leziuni ale trunchiului cerebral și ale cordonului cervical

Cronic

- Leziuni ale sistemului nervos central

Caracteristici clinice

- Acidoza respiratorie severă este asociată cu confuzie și obtundare. Papileemul poate apărea din cauza presiunii intracraniene crescute secundar vasodilatației cerebrale. Poate fi prezentă sufuzia conjunctivală.

Tratament

- Cauzele care stau la baza trebuie corectate. Perfuzia rapidă de alcali se justifică numai în stop cardiorespirator prelungit.

Q. Discuțați alcaloza respiratorie și cauzele acesteia.

- Acest lucru se întâmplă atunci când există o pierdere excesivă de dioxid de carbon prin hiperventilația plămânilor.
- Presiunea parțială a dioxidului de carbon și concentrația ionilor de hidrogen scade. Bicarbonatul plasmatic este scăzut.

Cauze**Mecanisme centrale**

- Anxietate
- Febră
- Infecții ale SNC
- Accident vascular cerebral
- Encefalopatie metabolică
- Septicemie
- Intoxicatia cu salicilati

Mecanisme pulmonare

- Boală pulmonară interstițială
- Astm
- Pneumonie
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Embolie pulmonară

- Insuficiență hepatică

- În alcaloza respiratorie severă, poate fi prezentă hiperventilația. Uneori, pot apărea manifestări de tetanie.
- În alcaloza respiratorie acută, pacienții se pot plânge de paretezii, amorțeală, furnicături și amețeli.
- Tratamentul este eliminarea tulburării de bază. În sindromul de hiperventilație acută, sedarea și reinhalarea într-o pungă pot pune capăt atacului.

Î. Care sunt răspunsurile primare și compensatorii la diferitele tulburări acido-bazice? Î. Cum veți evalua tulburările acido-bazice?

Răspunsuri primare și compensatorii în diverse tulburări acido-bazice

Tulburare	PH	Răspuns primar	Răspuns compensatoriu
• Acidoza metabolică	Scăzut	Scăderea HCO_3	Scăderea pCO_2
• Alcaloză metabolică	A crescut	Creșterea HCO_3	pCO_2 crescut
• Acidoză respiratorie	Scăzut	pCO_2 crescut	Creșterea HCO_3
• Alcaloză respiratorie	A crescut	Scăderea CO_2	Scăderea HCO_3

Răspunsuri compensatorii în tulburările acido-bazice

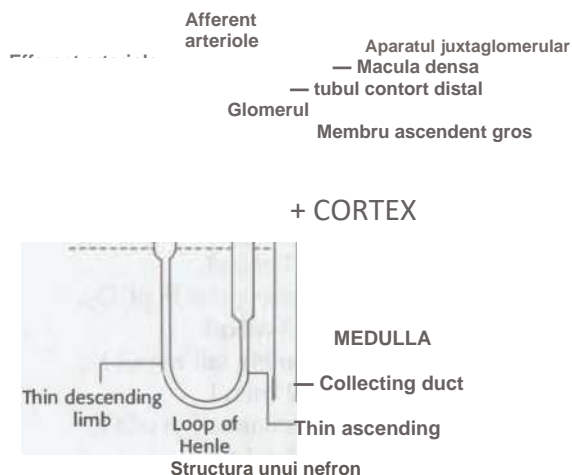
Tulburare	Compensare	Limita de compensare
• Acidoza metabolică	Pentru fiecare scădere de 1 mEq/L a HCO_3 , pCO_2 scade cu 1,2 mmHg	pCO_2 nu scade sub 10 mmHg
• Alcaloză metabolică	Pentru fiecare creștere de 1 mEq/L a HCO_3 , pCO_2 crește cu 0,6 mmHg	pCO_2 nu se ridică deasupra 55 mmHg
• Acidoza respiratorie acută	Pentru fiecare creștere de 10 mmHg a pCO_2 ,	HCO_3 nu se ridică deasupra 30 mEq/L
• Acidoza respiratorie cronică	Pentru fiecare creștere de 10 mmHg a pCO_2 ,	HCO_3 nu se ridică deasupra 45 mEq/L
• Alcaloză respiratorie acută	Pentru fiecare scădere de 10 mmHg a pCO_2 ,	HCO_3 nu cade mai jos 18 mEq/L
• Alcaloză respiratorie cronică	Pentru fiecare scădere de 10 mmHg a pCO_2 ,	HCO_3 nu scade sub 12 mEq/L

Evaluarea tulburărilor acido-bazice

- Pasul 1. Verificați pH-ul:
 - Dacă pH-ul < 7,36, este prezentă acidoză.
 - Dacă pH > 7,44, este prezentă alcaloză.
- Pasul 2. Procesul primar este metabolic sau respirator? Pentru aceasta, verificați pCO_2 și HCO_3 :
 - Dacă pH < 7,36 și pCO_2 < 40 acidoză metabolică.
 - Dacă pH < 7,36 și pCO_2 > 40 acidoză respiratorie.
 - Dacă pH > 7,44 și pCO_2 < 40 alcaloză respiratorie.
 - Dacă pH > 7,44 și pCO_2 > 40 acidoză metabolică.
- Pasul 3. Alegeți compensarea adecvată pentru tulburarea acido-bazică, așa cum se arată în caseta de mai sus.
- Pasul 4. Stabiliți dacă gradul de compensare este adecvat sau nu:
 - Dacă nu este, este prezentă o a doua tulburare acido-bazică care poate fi determinată pe baza nivelurilor de pCO_2 și HCO_3 .
- Pasul 5. Dacă este prezentă acidoză metabolică, calculați decalajul anionic:
 - Dacă decalajul anionic este crescut, este prezentă o acidoză metabolică a decalajului crescut.
- Pasul 6. Dacă acidoză cu decalaj anionic ridicat, calculați decalajul delta-delta pentru a determina dacă există o a doua tulburare metabolică:
 - Într-o acidoză metabolică simplă cu decalaj anionic ridicat, modificarea decalajului anionic = scăderea bicarbonatului, adică decalajul delta-delta este aproape de zero.
 - Dacă scăderea bicarbonatului mai mare decât creșterea decalajului anionic (adică decalajul delta-delta este semnificativ pozitiv), este prezentă acidoză metabolică non-anionică.
 - Dacă scăderea bicarbonatului mai mică decât creșterea decalajului anionic (adică decalajul delta-delta este semnificativ negativ), este prezentă alcaloză metabolică concomitentă.
- Pasul 7. Generați un diagnostic diferențial.

Boli ale rinichilor și ale sistemului genito-urinar

Q. Descrie un nefron cu ajutorul unei diagrame. Care sunt funcțiile rinichiului?



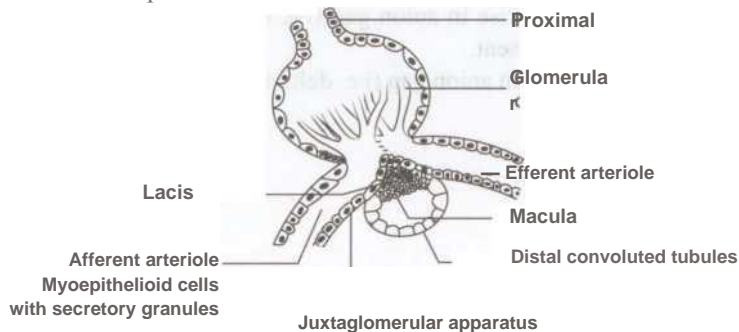
- Un nefron este unitatea funcțională a rinichiului. Există aproximativ 1 milion de nefroni în fiecare rinichi.
- Structura unui nefron este ilustrată în diagrama de mai sus.

Funcțiile rinichilor

• Excretor	Excreția deșeurilor metabolice, medicamente
• de reglementare	Controlul volumului și compoziției fluidelor corporale, menținerea echilibrului acido-bazic
• Endocrin	Producția de eritropoietină, renină, prostaglandine
	Metabolismul vitaminei D

Q. Scrieți o scurtă notă despre aparatul juxtaglomerular.

- Arteriolele aferente și tubii contorți distali sunt în contact pe o distanță scurtă. În acest moment, celulele tubulare devin înalte și columnare formând macula densa.
- Peretele arteriolei aferente este îngrosat de celule mioepiteloidale specializate (celule juxtaglomerulare) care conțin granule secretoare mari de renină.
- Macula densa, celulele juxtaglomerulare și celulele lacis, care se află între ele, constituie aparatul juxtaglomerular. O reprezentare schematică a acestuia este prezentată mai sus.



Renin

- Renina este produsă și stocată în celulele juxtaglomerulare. Eliberarea sa este controlată de următorii factori:
 - Modificări de presiune în arteriola aferentă
 - Ton simpatic
 - Concentrația de clorură în tubul contort distal
 - Eliberarea locală de prostaglandine.
- Renina acționează asupra angiotensinogenului din sânge pentru a forma angiotensina I.
- Angiotensina I este transformată în angiotensină II de către enzima de conversie a angiotensinei (ACE).
- Angiotensina II este atât un vasoconstrictor, cât și un stimul important pentru eliberarea de aldosteron de către cortexul suprarenal.

Î. Ce se înțelege prin azotemie, oligurie și anurie? Enumerați cauzele oliguriei și anuriei.

- Azotemia este un termen folosit pentru a desemna o creștere a concentrației de uree și creatinine din sânge, care apare ca urmare a scăderii ratei de filtrare glomerulară (RFG).
- Oliguria se referă la producerea de urină insuficientă pentru a permite excretația substanței dizolvate în cantitate adecvată și este de obicei mai mică de 400 ml de urină/zi (la un adult de mărime medie). Cauzele oliguriei sunt prezentate în caseta de informații.

Factori prerenali	Boli parenchimotoase renale
<ul style="list-style-type: none"> • Hipovolemie • Șoc • Insuficiență cardiacă congestivă • Ciroză • Peritonită • Pancreatită 	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefrită acută • Necroza tubulară acută (ATN) • Nefrită interstițială acută

- Anuria se referă la oprirea completă a fluxului de urină. Unele autorități definesc anuria ca o cantitate zilnică de urină mai mică de 100 ml. Anuria indică mai frecvent obstrucția fluxului de ieșire din ambii rinichi. Cauzele anuriei sunt prezentate în caseta de informații. Ocazional, bolile care produc oligurie pot produce anurie.

Cauzele anuriei

- Obstrucție ureterală bilaterală
- Obstrucție prostatică sau uretră
- Ocluzie renală bilaterală arterială sau venoasă

Î. Ce se înțelege prin poliurie? Enumerați cauzele comune ale poliuriei.

- Termenul poliurie denotă o creștere persistentă a volumului de urină de peste 3 L/zi, dar aceasta ar trebui calificată pentru a exclude persoanele normale care doresc un aport mare de lichide și, prin urmare, formează volume mari de urină.

Cauzele poliuriei

• Diureza osmotică	Hiperglicemie, administrare de manitol
• Tulburări de concentrare	Diabet insipid, necroză papilară, faza diuretică a ATN
• Droguri	Diuretice, litiu, alcool
• Consum excesiv de apă	Polidipsie psihogenă

Î. Ce se înțelege prin proteinurie? Ce este microalbuminuria?

Q. Discutați mucoproteina Tamm-Horsfall.

- Proteinuria patologică reprezintă excreția urinară a mai mult de 150 mg proteine/zi. Adulții normali pot excreta până la 150 mg de proteine pe zi. Proteinuria patologică poate fi „ușoară” (< 1,0 g/zi), „moderată” (1,0-3,5 g/zi) sau „masivă” (>3,5 g/zi).
 - Proteinurie tubulară
 - Apare în bolile care afectează componenta tubulointerstițială a rinichilor. De obicei, are proteine cu greutate moleculară mică (de exemplu, beta-2 microglobulină). Cantitatea de proteinurie este <2 g/zi.

- proteinurie de exces
 - Cel mai frecvent asociat cu producția crescută de proteine anormale cu greutate moleculară mică (de exemplu, lanțuri ușoare în mielomul multiplu, mioglobină în rabdomioliză).
- proteinurie glomerulară

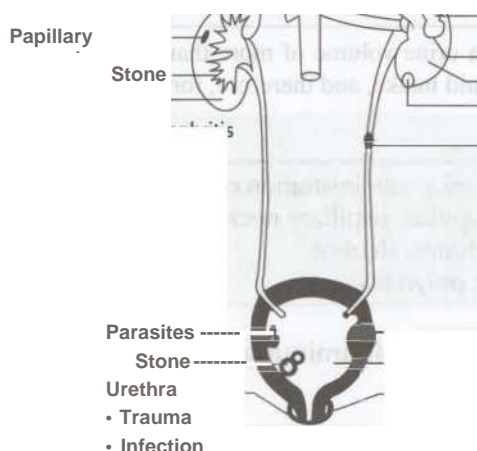
Fiziologic - asociat cu febră sau exerciții fizice intense. Patologic - asociat cu patologii glomerulare.

- Microalbuminurie (cunoscută și sub numele de albuminurie moderat crescută). Urina normală conține albumină într-o concentrație mai mică de 30 mg/L. Creșterea albuminei în urină de la >30 până la <300 mg/zi (>20 până la <200 μ g/minut) - microalbuminurie - este denumită astfel deoarece testele convenționale cu jaja nu pot detecta niveluri de albumină de 30-300 mg/zi.
 - Deoarece este adesea dificil să se obțină urină de 24 de ore, măsurarea concentrației de albumină urinară și a raportului concentrației de creatină urinară într-o probă de urină necronometrată este utilizată în situații clinice (valoare limită > 30 mg/g).
 - Se știe că este un indicator precoce al bolii glomerulare diabetice (excreția fracțională crescută de magneziu este un marker mai sensibil decât microalbuminuria în detectarea precoce a nefropatiei diabetice).
 - Este un marker de risc stabilit pentru prezența bolilor cardiovasculare (boală coronariană, boală arterială periferică și accident vascular cerebral) chiar și la persoanele normotensive și prezice progresia nefropatiei atunci când aceasta crește la albuminurie sinceră (>300 mg/zi).
 - Microalbuminuria poate fi redusă, iar progresia către proteinurie evidentă este prevenită sau întârziată prin reducerea agresivă a tensiunii arteriale, în special cu inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină și controlul diabetului zaharat.
 - Nivelurile tensiunii arteriale trebuie menținute la sau sub 140/90 mmHg la orice persoană cu diabet sau boală renală.
- Mucoproteina Tamm-Horsfall (cunoscută și sub denumirea de uromodulină) este o proteină din urină care este un constituent normal al urinei. Nu ia naștere din plasmă, ci este produsă în limbul gros ascendent al ansei lui Henle și este excretat cu o rată de 25 mg/zi.
 - Funcția sa este neclară. Poate avea o anumită activitate imunomodulatorie și poate proteja împotriva infecțiilor tractului urinar (UTI).
 - Este un component al tuturor tipurilor de gipsuri urinare. Implicată în patogeniza nefropatiei gipsate, o formă de insuficiență renală asociată cu mielom multiplu în care gipsurile intratubulare oclud fluxul de urină.

Q. Enumerați cauzele comune ale hematuriei. Cum veți localiza clinic locul sângerării?

- Hematuria poate fi macroscopică (vizibilă la examinarea macroscopică) sau microscopică (trei sau mai multe globule roșii pe câmp de mare putere).
- Cauzele comune ale hematuriei sunt ilustrate în diagramă.

Bleeding disorders



Causes of hematuria

traume

Chisturi

Tuberculoză

Glomerulonefrita

		Carcinom
Tubulointerstitial nephritis	Neoplasme uretere sau pietre	Carcinom sau papilom
		Infecție
		Prostata
		• Hipertrofie benignă
	• Tumour	
		• Carcinom

- Următoarele caracteristici pot ajuta la localizarea locului de sângerare din tractul urinar:
 - Când se observă sânge la începutul micției și apoi urina devine limpede, se sugerează sângerare din uretră.
 - Atunci când sângele este prezent difuz în urină, poate sugera sângerare din vezica urinară sau mai sus.

- Sângele doar la sfârșitul micțiunii sugerează sângerare de la prostată sau de la baza vezicii urinare.
- Hematuria de origine glomerulară este descrisă ca fiind de culoare cola, în timp ce hematuria din pelvisurile renale și tractul urinar inferior este de obicei roz sau roșie.
- Durerea asociată poate indica ITU, pielonefrită (sensibilitate cost-vertebrală) sau calcul renal.
- Antecedentele familiale de hematurie pot indica sindromul Alport, boală polichistică de rinichi sau siclemie.
- Prezența celulelor roșii în urină este diagnosticul de sângerare de la rinichi, cel mai adesea din cauza nefritei glomerulare.
- Eritrocitele dismorfice la examinarea urinei se caracterizează printr-o membrană celulară exterioară neregulată și sugerează hematurie de origine glomerulară.
- Acanthocitele (eritrocite inelare cu una sau mai multe proeminențe membranare de dimensiuni și formă variabile) reprezintă o formă precoce de eritrocite dismorfice și sunt un marker pentru hematuria de origine glomerulară.
- Eritrocitele cu caracter uniform sunt clasificate drept izomorfe și sugerează hematurie de origine a tractului urinar inferior. Cheaguri microscopice de eritrocite aglomerate în urină sugerează, de asemenea, sângeri ale tractului urinar inferior.

Î. Care sunt cauzele hematuriei nedureroase? Cum vei evalua un astfel de pacient?

Cauze ale hematuriei nedureroase

• Rinichi	Glomerulonefrită, endocardită infecțioasă, tuberculoză renală, hematurie familială benignă, nefropatie IgA, pielonefrită acută severă, necroză papilară (mai frecventă în diabetul zaharat și trăsătura sau boala celulelor falciforme), carcinom cu celule renale, poliangită microscopică, boala polinulomatoză a rinichilor Wegener,
• Ureterul	Neoplasme
• Vezica urinară	Neoplasme, traumatisme, schistosomiază
• Prostata	Prostatita, neoplasme
• Uretra	traume

Evaluarea pacientului

Istorie

- Antecedente de hematurie vizibilă recurentă.
- Vârsta peste 40 de ani.
- Fumător actual sau antecedente recente de fumat.
- Istoric de infecții recurente ale tractului urinar (ITU) sau alte tulburări urologice.
- Expunerea profesională la substanțe chimice sau coloranți.
- Iradiere pelvină anterioară.
- Antecedente de utilizare excesivă a analgezicelor.
- Tratament cu ciclofosfamidă.
- Utilizarea medicamentelor anticoagulante și antiagregante plachetare este mai probabil să exacerbeze mai degrabă decât să provoace, hematurie.
- Istoric pentru a sugera locul de sângerare (consultați mai sus).

Examinare și Investigații

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure • Cardiovascular examination • Abdominal examination and prostatic evaluation • RBC morphology (assessed by phase contrast microscopy of fresh urine) • Proteinuria • Renal function tests • Platelet count and coagulation studies • Ultrasound for kidneys, ureters, bladder and prostate | <ul style="list-style-type: none"> • Urine for acid-fast bacilli • Urine cytology if risk factors for renal tract cancer present (smoking, analgesic abuse, industrial toxin exposure like aniline, benzidine, aromatic amines, age >40 years, pelvic irradiation, urinary schistosomiasis) • Autoantibodies (ANA, ANCA) • Intravenous pyelography • Cystourethroscopy • Computed tomography intravenous pyelogram |
|---|---|

Q. Descrieți clearance-ul creatininei sau clearance-ul renal.

- Clearance-ul renal oferă o estimare a funcției glomerulare a rinichiului.
- Clearance-ul renal se măsoară folosind următoarea formulă:

$$C = UV/P$$

C este clearance-ul renal;

U este concentrația urinară a oricărei substanțe;

P este concentrația plasmatică a aceleiași substanțe; și

V este volumul minut al urinei.

- S-a descoperit că polizaharida, inulina, trece liber prin peretele capilar glomerular. Inulina nu este nici absorbită, nici excretată de tubuli și, prin urmare, cantitatea de inulină excretată în urină (UV) este identică cu cantitatea filtrată de glomeruli. Prin urmare, clearance-ul renal al inulinei poate fi utilizat pentru a estima RFG.
- GFR pentru un adult mediu este de aproximativ 125 ml/minut.
- În practica clinică, măsurarea clearance-ului creatininei, care se aproximează cu cel al inulinei, indică RFG.
- O estimare a RFG utilizând clearance-ul creatininei este obținută prin măsurarea creatininei într-o probă de urină de 24 de ore, a concentrației plasmatică a creatininei și înlocuirea valorilor măsurate în formula de mai sus. Cu toate acestea, datorită excreției creatininei prin secreția tubulară renală, măsurarea clearance-ului creatininei folosind formula de mai sus tinde să supraestimeze nivelul real al RFG.
- Clearance-ul creatininei (și, prin urmare, GFR) poate fi calculat, de asemenea, utilizând formula Cockcroft-Gault dacă creatinina serică este stabilă:
 - $\text{Clcr (mL/minut)} = (140 - \text{varsta}) \times \text{Greutate corporală ideală} / 72 \times \text{Creatinina serică (mg/dL)}$ (pentru femei, valoarea se înmulțește cu 0,85).
- O altă metodă de calculare a RFG este măsurarea cistatinei C serice, o proteină cu greutate moleculară mică care este un membru al suprafeței cistatinei inhibitorilor de protează de cisteină.

Q. Discutați rolul ultrasonografiei în diagnosticul și managementul bolilor renale.

- Aceasta este metoda de alegere pentru a evalua dimensiunea renală generală și pentru a distinge tumorile solide de chisturi.
- Ecografia renală poate demonstra dilatarea sistemului pelvicaliceal, care se poate datora obstrucției.
- Pot fi demonstrate abcese perinefrice, hematoame sau calculi.
- Biopsia renală și puncția chistului se pot face sub screening cu ultrasunete.
- Este un test excelent de screening pentru boala polichistică de rinichi.
- În tumorile renale maligne, ecografia renală poate oferi informații suplimentare cu privire la extinderea tumorii la venele renale, vena cavă, ganglionii limfatici sau ficat.
- Mărirea prostatei și capacitatea vezicii urinare pot fi, de asemenea, evaluate.

Î. Dă o scurtă descriere despre glomerulonefrita acută sau sindromul nefritic acut.**Q. Discutați etiologia, patogenеза, caracteristicile clinice, diagnosticul, complicațiile și managementul glomerulonefritei acute post-streptococice.**

- Termenul de glomerulonefrită semnifică inflamația glomerulară în care există o leziune mediată imunologic la nivelul glomerulilor.

Etiologie**Cauzele glomerulonefritei**

• Boli infecțioase (glomerulonefrită post-infecțioasă)	Glomerulonefrită poststreptococică (PSGN), endocardită infecțioasă, sifilis, oreion, rujeolă, hepatită B, mononucleoză infecțioasă, infecție cu virusul Epstein-Barr, malarie, nefropatie asociată HIV
• Boli multisistem	Lupus eritematos sistemic, sindrom Goodpasture, purpură Henoch-Schonlein, poliangeită microscopică, granulomatoză Wegener, nefropatie falciformă
• Boli glomerulare primare	Glomerulonefrita proliferativă difuză, nefropatia IgA, glomerulonefrita mesangiocapilară, glomerulonefrita semilună, glomerulonefrita membranoasă, glomeruloscleroza segmentară focală
• Diverse	Malignitate, eclampsie, D-penicilamină

Patogeneza

- Sunt recunoscute două mecanisme patogenetice principale:
 - Depunerea de complexe antigen-anticorp (complexe imune) în glomeruli poate duce la boală glomerulară.
 - Depunerea unui anticorp în membrana bazală glomerulară, care reacționează apoi cu un antigen din membrana bazală provocând glomerulonefrită.
- În mod normal, complexele imune formate în organism sunt îndepărtate de sistemul reticuloendotelial al gazdei. Capacitatea afectată a gazdei de a elimina complexele imune poate duce la depunerea acestora în pereții capilarului glomerular.
- Antigenul implicat în formarea complexului imun poate fi exogen [de exemplu, bacterii cum ar fi streptococii ca în glomerulonefrita post-streptococică (PSGN)] sau endogen (de exemplu, anticorpi la ADN gazdă la pacienții cu LES)].
- Complexele imune și anticorpii împotriva unui antigen glomerular pot declanșa leziuni prin următoarele mecanisme:
 - Activarea complementului
 - Depunerea de fibrină
 - Agregarea trombocitară
 - Eliberarea de citokine și radicali liberi de oxigen.

Caracteristici clinice

- Sindromul nefritic acut se caracterizează prin debutul acut al următoarelor caracteristici:

Sindromul nefritic acut

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Hematurie Jeturile de hematii I Oliguria Edem | <ul style="list-style-type: none"> Hipertensiune arterială Proteinurie Uremie |
|--|--|

- Pacienții asimptomatici sunt caracterizați în primul rând de hematurie microscopică

Glomerulonefrita post-streptococică

- Una dintre cauzele comune ale sindromului nefritic acut este glomerulonefrita acută post-streptococică (PSGN).
- PSGN apare după o infecție faringiană sau cutanată cu tulpini nefritogene ale streptococului 13-hemolitic de grup A.
- Poate apărea în urma unor epidemii de infecție sau infecții sporadice.
- Există o perioadă de latentă între infecția cu streptococ și debutul nefritei. În urma infecției faringiene, perioada de latentă este de aproximativ 6-21 de zile. Infecțiile cutanate sunt asociate cu o perioadă de latentă mai lungă de aproximativ 3-6 săptămâni.
- Copiii sunt de obicei afectați.
- PSGN este asociat în mod obișnuit cu igiena personală precară, supraaglomerare și boli de piele precum scabia.
- Debutul este adesea brusc cu umflare a feței, oligurie, urină fumurie sau urină roșiatică, hipertensiune arterială și edem.
- Edemul glomerulonefritei acute tinde să apară inițial în zonele cu presiune tisulară scăzută (zonele periorbitale), dar ulterior progresează spre a implica porțiuni dependente ale corpului și poate duce la ascită și/sau revărsat pleural.

Investigatii

- Investigațiile în PSGN acută sunt prezentate în caseta următoare:

Investigatii	Constatari pozitive
• Microscopia urinei	Globule roșii (în special dismorfice - adică eritrocite distorsionate și fragmentate), celule roșii
• Culturi	Tamponul gâtului și tamponul de pe piele inflamată pot crește streptococii hemolitici de grup A 13
• Titru antistreptolizin-O (ASO).	Ridicat
• Nivel C3 (complement)	Poate fi redus
• Proteine urinare	A crescut
• Ureea și creatinina	Poate fi ridicat
• Biopsie renală	Caracteristicile glomerulonefritei

Tratament

- Tratamentul PSGN acut este de susținere.
- Măsurile includ odihnă, restricție de sare, diuretice și antihipertensive.
- Antibioticele sunt administrate pentru presupusa infecție a gâtului, deoarece aceasta poate duce la o formă mai ușoară de nefrită. Mai mult, tratamentul unei stări purtătoare poate preveni răspândirea la alți membri ai gospodăriei.
- Dializa este necesară în oligurie severă, supraîncărcare lichidă și hiperkaliemie.
- Steroizii și medicamentele citotoxice nu au nicio valoare.
- Complicațiile includ edem pulmonar, encefalopatie hipertensivă și insuficiență renală.

Prognost

- Majoritatea copiilor și adulților cu forma epidemică de PSGN au un prognostic excelent. Cu toate acestea, unii pacienți dezvoltă anomalii persistente ale urinei sau hipertensiune arterială.
- În schimb, până la 60% dintre adulții cu infecții sporadice prezintă leziuni renale progresive ireversibile.

Prevenirea

- Eradicarea precoce a streptococilor de grup A asociat faringitei prin utilizarea antibioticelor protejează împotriva glomerulonefritei.

Î. Ce este nefropatia IgA? Explicați pe scurt.

- Cunoscută și sub numele de boala Berger.
- Caracterizat prin depunere predominantă de IgA în mezangiu glomerular.
- Se prezintă cu hematurie nedureroasă, în general în decurs de 1-2 zile de la infecția căilor respiratorii superioare.
- Mai frecvent la copii și adulți tineri, cu incidență maximă între 15 și 30 de ani.
- Poate fi detectat la examenul de rutină a urinei (hematurie microscopică).
- Ocazional se prezintă ca insuficiență renală acută (IRA) sau sindrom nefritic.
- Diagnosticul prin biopsie renală.
- Până la 20% dintre pacienți au boală progresivă, ducând în cele din urmă la boală renală în stadiu terminal. În majoritatea acestor cazuri, rata de progresie a bolii este de obicei foarte lentă. Caracteristicile clinice care marchează un prognostic prost includ grade moderate până la severe de proteinurie, insuficiență renală în momentul biopsiei renale, hipertensiunea arterială și anumite caracteristici la biopsia renală.
- Remisie completă mai puțin frecventă.
- Purpura Henoch-Schonlein este o boală sistemică care poate avea depunere mezangială de IgA. Este mai frecventă în timpul copilăriei în comparație cu nefropatia IgA
- Nu este disponibilă nicio terapie specifică. Terapia agresivă nu este justificată la pacienții care nu sunt susceptibili de a avea boală progresivă sau care au glomeruloscleroză difuză la biopsie sau cei care au boală renală cronică în stadiul 4 sau 5 (IRC).
 - Opțiunile terapeutice includ inhibitori ai ECA dacă este prezentă proteinurie semnificativă; de asemenea pentru controlul hipertensiunii arteriale.
 - Utilizarea imunosupresoarelor este controversată. O cură de 6 luni de corticosteroizi poate fi încercată la pacienții cu proteinurie persistentă > 1 g/zi, în ciuda a 3-6 luni de îngrijire de susținere și control al tensiunii arteriale.

Î. Subliniați pe scurt cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul glomerulonefritei rapid progresive.

Q. Descrieți glomerulonefrita semilună.

- Glomerulonefrita rapid progresivă (RPGN) este definită ca orice boală glomerulară caracterizată prin crescent extins (de obicei > 50%) ca principală constatare histologică și printr-o pierdere rapidă a funcției renale (de obicei, o scădere de 50% a RFG în decurs de 3 luni).
- O semilună este acumularea de celule și material extracelular în spațiul urinar al unui glomerulus. Celulele sunt epiteliu parietal și visceral, precum și monocite și alte celule sanguine.
- RPGN este clasificat patologic în trei categorii:
 - Boala anticorpilor membranei bazale antiglomerulare (GBM) - depozite liniare de anticorpi pe imunofluorescență.
 - Boala complexului imun – depozite granulare de complexe imune pe imunofluorescență.
 - Boala pauci-imună (în general, anticorp antineutrofil citoplasmatic pozitiv - ANCA pozitiv) - depuneri puține sau deloc pe imunofluorescență.

Cauzele glomerulonefritei rapid progresive**Anticorp anti-G BM**

- Sindromul Goodpasture
- Boala anti-GBM (doar afectarea rinichilor)

Pauci-imună

- Granulomatoza Wegener
- Poliangita microscopică
- Glomerulonefrită semilună necrozantă cu limitare renală
- Sindromul Churg-Strauss

Complex imun

- Postinfecțios
 - Post-streptococic
 - Abces visceral
- Boală vasculară de collagen
- Nefrită lupică
- Purpura Henoch-Schonlein
 - Crioglobulinemie mixtă
- Boală renală primară
 - nefropatie IgA
 - Glomerulonefrita membranoproliferativă
 - Idiopat

Caracteristici clinice

- Prezintă proteinurie moderată, hematurie, oligurie, edem și uremie.

Investigații

- Leucocitoză și anemie.
- Ureea din sânge și nivelul creatininei serice sunt de obicei crescute.
- Analiza urinei evidențiază proteinurie modestă (1-4 g/zi), hematurie microscopică și eritrocite și leucocite.
- Nivelurile de complement (C3 și C4) pot fi scăzute la pacienții cu RPGN mediată de complexul imun.
- Anticorpi anti-GBM circulanți în sindromul Goodpasture.
- ANCA la pacienții cu RPGN pauci-imună.
- Nivelurile serice de crioglobuline pot fi crescute în crioglobulinemii.
- Ecografia abdominală arată rinichi de dimensiuni normale.
- Radiografia toracică la pacienții cu sindrom Goodpasture și vasculitide poate prezenta opacități difuze dacă apar hemoragie pulmonară.
- Biopsie de rinichi.

Tratament

- Terapie de susținere.
 - Controlul infecției
 - Controlul stării volumului (dializă dacă este necesar).
- Terapie specifică.
 - Terapie imunosupresoare (de exemplu glucocorticoizi, ciclofosamidă, azatioprină, micofenolat), schimb de plasmă (la pacienții care prezintă hemoragie pulmonară care pune viața în pericol). Tratamentul de elecție în boala cu anticorpi anti-GBM este plasmafereza combinată cu prednisolon și ciclofosfaamidă.
 - Infliximab și rituximab.

Q. Discuțați etiologia, patogenеза, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul sindromului nefrotic.

- Sindromul nefrotic se caracterizează prin următoarele anomalii:

- | | |
|-------------------------------------|--------------------|
| • Proteinurie (>3,5 g în 24 de ore) | • Edem generalizat |
| • Hipoalbuminemie | • Hiperlipidemie |

Patogenеза

- În sindromul nefrotic, permeabilitatea peretelui capilar glomerular este crescută de inflamația glomerulară, modificarea sarcinii electrice de suprafață și modificarea mărimii porilor. Acestea duc la scurgeri excesive de proteine plasmatice prin peretele capilar glomerular în urină, ducând la hipoalbuminemie.
- Scăderea concentrației de albumină în sânge duce la o scădere a presiunii oncotice coloidale plasmatice, rezultând o perturbare a forțelor Starling care acționează peste capilarele periferice. Lichidul intravascular migrează în țesutul interstițial și provoacă edem.

- Hipovolemia declanșează, de asemenea, sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Acest lucru determină o reabsorbție crescută a sodiului și a apei de către rinichi, ducând la edem.
- Presiunea oncotică scăzută a coloidului plasmatic pare să stimuleze, de asemenea, sinteza lipoproteinelor hepatice. Prin urmare, hiperlipidemia (creșteri ale colesterolului plasmatic total, trigliceridelor, lipoproteinei cu densitate foarte scăzută și lipoproteinei cu densitate scăzută) este, de asemenea, asociată cu sindromul nefrotic. Crește riscul de ateroscleroză și boli cardiovasculare.

Consecințele pierderii de proteine

- Hipoalbuminemia poate duce la edem și o susceptibilitate crescută la infecții. Poate produce, de asemenea, revărsat pleural și ascită. Edemul subungual se poate manifesta sub formă de linii albe paralele în paturile unghiilor.
- Pierderile urinare de proteine plasmatice, cum ar fi globulina de legare a tiroxinei, pot cauza anomalii la testele funcției tiroidiene.
- Deficitul de antitrombină III (datorită pierderii de urină) poate produce o stare de hipercoagulare și tromboză a venei renale. Alte motive pentru starea de hipercoagulabilitate includ modificarea activității și a nivelurilor proteinelor C și S, creșterea sintezei hepatice a fibrinogenului și creșterea agregării plachetare.
 - La adulți, cele mai multe tromboze sunt venoase, în timp ce la copii trombozele arteriale sunt mai frecvente.
 - Pacientul cu tromboză acută a venei renale poate prezenta cu debut brusc de durere de flanc sau abdominală, hematurie macroscopică și o scădere acută a funcției renale, dar majoritatea pacienților sunt asimptomatici.
 - Alte consecințe ale stării de hipercoagulare includ embolia pulmonară, infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral.
- Pierderea globulinelor în urină poate duce la deficit sever de IgG care duce la peritonită bacteriană spontană.
- Pierderea proteinei de legare a colecalciferolului poate duce la starea de deficit de vitamina D.
- Pierderea transferinei poate duce la anemie microcitară hipocromă.
- Pierderea proteinelor de legare a metalelor poate duce la o deficiență de urme de metal - de exemplu zinc, cupru.
- Pierderea proteinelor de legare a medicamentului are ca rezultat alterarea farmacocineticii medicamentului.

Cauzele sindromului nefrotic

primar (idiopatic)

- Boli glomerulare idiopatice cum ar fi boala cu modificări minime, glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita proliferativă mezangială, glomeruloscleroza focală și segmentară (FSGS) și glomerulonefrita mesangiocapilară

Secundar

- Infecții Endocardită bacteriană, malarie, sifilis, hepatită B, lepră, infecție cu HIV
- Boli ale țesutului conjunctiv LES, artrită reumatoidă
- Neoplasme Limfom Hodgkin, carcinoame, leucemii
- Droguri și toxine Penicilamină, captopril, aur, mercur, heroină contaminată
- Diabet zaharat metabolic, amiloidoză

- Boala cu schimbări minime:
 - Cea mai frecventă cauză a sindromului nefrotic la copii (80%); responsabil pentru 20% din toate cazurile la adulți.
 - Glomeruli cu aspect normal la microscopia cu lumină a unui specimen de biopsie renală.
 - Stergerea proceselor piciorului celulelor epiteliale la microscopia electronică.
- Glomeruloscleroza focală și segmentară (FSGS):
 - Reprezintă o treime din cazurile de sindrom nefrotic la adulți.
 - Poate fi idiopatică sau se poate dezvolta secundar infecției cu HIV, consumului de heroină, siclemie, obezitate și nefropatie de reflux.

• Pacienții prezintă de obicei proteinurie cu gamă nefrotică, hipertensiune arterială, insuficiență renală și ocazional hematurie.

- Glomerulonefrita membranoasă:
 - Una dintre cele mai frecvente cauze renale primare ale sindromului nefrotic la adulți.
 - Predominanța masculină.
 - Incidența atinge de obicei vârful între 30 și 50 de ani.
 - Cauze secundare în aproximativ 20-30% din cazuri care includ lupusul eritematos sistemic, hepatita B, malignitatea sau induse de medicamente (de exemplu, terapia cronică cu aur sau penicilamină).
 - Aproximativ 75% dintre pacienți prezintă proteinurie cu gamă nefrotică și 50% prezintă hematurie microscopică.

Investigatii

- Investigațiile în sindromul nefrotic includ o estimare a proteinelor urinare pe 24 de ore și estimarea concentrațiilor serice de albumin și colesterol seric. Celulele roșii și jeturile de celule roșii pot fi prezente în urină. Cu toate acestea, în

cazul bolii cu modificări minime, eritrocitarii și celulele roșii nu sunt prezente. Biopsia renală poate fi necesară pentru a face un diagnostic histologic.

- Pentru cauzele secundare suspectate sunt necesare investigații adecvate.

management

- Tratamentul sindromului nefrotic presupune trei etape:
 - Măsuri pentru reducerea proteinuriei
 - Măsuri de control al complicațiilor sindromului nefrotic
 - Tratamentul cauzei subiacente

Măsuri pentru reducerea proteinuriei

- Acestea sunt necesare dacă medicamentele imunosupresoare și alte măsuri specifice împotriva cauzei subiacente nu beneficiază pacientul.
- Inhibitorii ECA reduc proteinuria și, de asemenea, încetinesc rata de progresie a insuficienței renale prin scăderea presiunii intraglomerulare. Acest lucru previne, de asemenea, dezvoltarea glomerulosclerozei segmentare focale mediate hemodinamic.
- AINS reduc, de asemenea, proteinuria la unii pacienți, dar utilizarea lor trebuie cântărită în raport cu riscul de a produce IRA, hiperkaliemie și retenție de sare și apă.

Măsuri pentru controlul complicațiilor sindromului nefrotic

- Edemul trebuie controlat prin restricție de sare, odihnă și utilizarea judicioasă a diureticelor. Pierderea în greutate nu trebuie să depășească 1 kg/zi. Diureza agresivă poate precipita IRA datorită reducerii volumului intravascular.
- În cazuri severe, albumina săracă în sare poate fi utilizată ca măsură temporară pentru reducerea edemului. Cu toate acestea, cea mai mare parte a albuminei perfuzate va fi excretată prin rinichi în 2448 de ore.
- Proteinele dietetice ar trebui să fie de aproximativ 0,8-1,0 g/kg, deoarece proteinele excesive din dietă pot grăbi progresia bolii renale. Totuși, malnutriția trebuie prevenită.
- Suplimentarea cu vitamina D la pacienții cu dovezi biochimice de deficit de vitamina D.
- Hiperlipidemia trebuie controlată cu restricții alimentare și medicamente hipolipemiente.
- Anticoagulantele sunt indicate la pacienții cu tromboza venoasă profundă sau tromboza arterială.

Măsuri pentru tratarea bolii de bază

Boala cu schimbări minime

- Copiii cu sindrom nefrotic din cauza bolii cu modificări minime necesită tratament inițial cu corticosteroizi sub formă de prednisolon zilnic în doză de 60 mg/ m² (1 mg/kg greutate corporală la adulți) timp de 4 săptămâni. Aceasta este urmată de prednisolon în zilele alternative la o doză de 35 mg/ m² (1 mg/kg la adulți) timp de încă patru săptămâni. Copiii care răspund în primele 4 săptămâni de tratament cu steroizi sunt numiți „responsivi la steroizi”. Cei care recidivează la retragerea steroizilor sunt numiți „dependenți de steroizi”. Astfel de recăderi sunt tratate cu același regim inițial, dar cu retragerea mai treptată a prednisolonului. Unii pacienți pot necesita doze mici de întreținere (5-10 mg/zi) timp de 3-6 luni.
- Pacienții care au recidive frecvente sau care dezvoltă reacții adverse inacceptabile ale corticosteroizilor pot beneficia de un curs scurt de ciclofosamidă (2 mg/kg/zi) timp de 6 săptămâni. Alte opțiuni includ micofenolatul de mofetil, inhibitorii de calcineurină, cum ar fi ciclosporină și tacrolimus și rituximab.
- Prognosticul pacienților cu boală cu modificări minime este excelent, deși are un curs caracteristic remisiv și recidivant.

Glomeruloscleroza focală și segmentară

- Steroizii pot fi benefici în doar 20-30% din cazuri.
- Ciclofosfamida, tacrolimusul și ciclosporina pot fi de un anumit beneficiu în cazurile rezistente la steroizi.

Glomerulonefrita membranoasă

- Remisiunea spontană poate apărea în 40% din cazuri.
- Alte 30-40% cazuri remit și recidivă în mod repetat.
- Restul 10-20% pacienți dezvoltă insuficiență renală progresivă. Steroizii singuri nu sunt utili. Ciclofosamidul , ciclosporina și clorambucilul în combinație cu steroizi pot întârzia progresia la acest subgrup de pacienți.

Q. Discutați etiopatogenia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul infecției tractului urinar.**Î. Dă o scurtă descriere a refluxului vezicoureteral.**

- UTI poate fi subdivizată anatomic în infecții ale tractului inferior (uretrită, prostatita și cistită) și infecții ale tractului superior (pielonefrită și abces perinefric).
- UTI este asociată cu înmulțirea organismelor în tractul urinar și este definită de prezența a mai mult de 10^5 organisme/mL în proba de urină (MSU). Aceasta este denumită „bacteriurie semnificativă”. Prezentarea clinică a ITU poate fi după cum urmează:
 - bacteriurie asimptomatică:
 - Prezența bacteriuriei ($> 10^5$ /mL de două ori la femei și o dată la bărbați) indicând UTI dar fără simptome.
 - Se observă frecvent în timpul sarcinii.
 - Simptomatic:
 - Uretrita acută, cistita.
 - Prostatita acută.
 - Pielonefrită acută.
 - Septicemia cu șoc septic.

Etiologie

- Microorganismele comune implicate în ITU sunt *Escherichia coli* (80% cazuri), *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae* (cu transmitere sexuală).
- Aproximativ o treime dintre femeile cu disurie și frecvență au fie un număr nesemnificativ de bacterii în culturile medii, fie culturi complet sterile. Acest subgrup de pacienți a fost definit ca având sindrom uretral acut. Sindromul se datorează adesea infecției cu organisme obișnuite (unde cultura dezvăluie doar 10^2 - 10^4 bacterii) sau cu organisme neobișnuite (N. *gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*).

Patogeneza

- Bacteriile au acces la vezica urinară prin uretra în marea majoritate a cazurilor. Poate urma apoi ascensiunea bacteriilor din vezica urinară, ceea ce duce la infecții parenchimatoase.
- Femeile sunt mai predispuse la dezvoltarea cistitei din mai multe motive:
 - Uretra scurtă (4 cm).
 - Organismele enterice Gram-negative care locuiesc în apropierea regiunii anale colonizează regiunea periuretrală.
 - Absența secrețiilor prostatice bactericide.
 - Actul sexual facilitează intrarea bacteriilor introitale în vezică.
- Factorul de susceptibilitate – adică uroepiteliul acestor pacienți are mai mulți receptori de suprafață de care se atașează tulpinile aderente de *E. coli*.
- Dacă infecția vezicii urinare asigură depinde de anumiți factori.
 - Efecte de înroșire și diluare ale micțiilor.
 - Proprietățile antibacteriene directe ale urinei și ale mucoasei vezicii urinare.
 - Dimensiunea inoculului.
 - Factori de virulență bacteriană.
- Există o serie de alți factori implicați în patogeneza ITU.
 - Sarcina este asociată cu o incidență crescută a ITU. În timpul sarcinii, tonusul ureteral este scăzut (activitatea progestativă), peristaltismul ureteral este scăzut și există o incompetență tranzitorie a valvelor vezicoureterale. Toți acești factori favorizează dezvoltarea ITU.
 - Orice impediment al curgerii libere a urinei ca în cazul tumorilor, stricturilor, calculilor, hipertrofiei de prostată și valvelor uretrale posterioare favorizează dezvoltarea ITU.
 - Instrumente ale tractului urinar, cum ar fi cateterismul, dilatația uretrale și cistoscopia.
 - Reflux vezicoureter. Această afecțiune este definită ca reflux de urină din cavitatea vezicii urinare în uretere. Apare în timpul micționării sau cu presiune crescută a vezicii urinare. Întrucât există o conexiune fluidă între vezică și rinichi, există o răspândire bacteriană retrogradă care duce la pielonefrită acută. Refluxul vezicoureteral poate fi confirmat radiografic atunci când poate fi demonstrată mișcarea retrogradă a materialului radioopac (cistouretrografie micturantă – MCU).

- Tulburările asociate care afectează mecanismele de apărare precum diabetul zaharat favorizează dezvoltarea ITU.
- Disfuncția neurogenă a vezicii urinare care apare cu leziuni ale măduvei spinării, tabes dorsalis și scleroza multiplă predispune, de asemenea, la ITU.

Caracteristici clinice

- Febră cu frisoane și frisoane
- Frecvența micțiunii
- Disurie sau opărire a micțiunii
- Urgență
- hematurie
- Durere suprapubiană rezultată din cistita
- Stranguria rezultă din cistita. După ce vezica urinară a fost golită, poate exista o dorință intensă de a urina mai mult din cauza spasmului detrusorului
- Urina este tulbure cu un miros neplăcut.

Infecție necomplicată a tractului urinar

- Include cistita sau uretrita datorate colonizării bacteriene a vezicii urinare sau a uretrei.
- Afectează femelele mult mai mult decât bărbații.
- Caracterizat prin arsuri la urinare și urinare frecventă fără febră sau dureri de flanc.
- Sechele rare.

Infecție complicată a tractului urinar

- Infecția, indiferent dacă este localizată la nivelul tractului inferior sau superior și asociată cu o afecțiune de bază care crește riscul de eșec al terapiei, se numește infecție complicată, implică adesea parenchim renal (pielonefrită) sau prostată (prostatită).
- Infecțiile la bărbați sunt adesea considerate complicate.
- Poate fi dificil de tratat cu recidive după tratament obișnuit.
- Sunt frecvente sechele precum sepsisul, abcesele metastatice și insuficiența renală.

Condiții de bază în infecțiile complicate ale tractului urinar

- | | | |
|--------------------------------|---|---------------------------|
| • Diabet | • Prezența unui cateter uretral, | stent, tub de nefrostomie |
| • Sarcina | • Instrumentare recentă a tractului urinar | |
| • Infecție dobândită în spital | • Anomalii funcționale sau anatomice ale tractului urinar | |
| • Insuficiență renală | • pacient imunosupresiv | |
| • Obstrucția tractului urinar | | |

Investigații

- Testele cu dip stick sunt adesea folosite pentru a detecta nitritul (un produs metabolic al agenților patogeni tipici ai tractului urinar) și esteraza leucocitelor (un marker al inflamației). Prezența oricăreia dintre ele crește posibilitatea de ITU.
- Un eșantion de urină proaspăt evacuat în mijlocul fluxului, obținut printr-o tehnică de „captură curată”, trebuie examinat pentru leucocite, jet de leucocite și celule roșii. Aspirația suprapubiană a vezicii urinare evită o probă de urină contaminată, dar este rareori necesară.
- Colorația Gram și numărul de colonii bacteriene.
- Cultură și sensibilitate.

Investigații Speciale

- Examen rectal pentru evaluarea prostatei.
- Masaj prostatic urmat de urocultură în cazul suspiciunii de prostatită.
- Cistoscopia în leziuni ale vezicii urinare suspectate.
- Ecografia renală pentru a identifica obstrucția, chisturile și calculii.
- Urografie intravenoasă (IVU), inclusiv un film post-mictional al vezicii urinare pentru a identifica anomaliile fiziologice și anatomice ale tractului urinar.
- MCU pentru a identifica și cuantifica refluxul veziciureteral și golirea vezicii urinare perturbate.
- Scanarea renală cu acid dimercaptosuccinic (DMSA) pentru pielonefrită.

- La femeile cu ITU recurentă, examenul pelvin este obligatoriu pentru a exclude cistocelul, rectocelul și prolapsul uterovaginal.

Cauzele piuriei sterile

- | | |
|--|------------------------------|
| • ITU parțial tratată | • Tumori ale vezicii urinare |
| • Calculi în tractul urinar | • Cistită chimică |
| • Tuberculoză urinară | • Prostatita |
| • Infecția cu alte organisme (de exemplu <i>Chlamydia</i> , <i>Corynebacterium</i> etc.) | • Nefrită interstițială |
| | • Apendicita |

Tratament

- Aportul de lichide mai mult de 2 L/zi pentru a iniția diureza apei, astfel încât să se mențină un debit ridicat de urină.
- Dacă pacientul are o piatră, cateter sau alte obstrucții, nu se administrează antibiotice decât dacă este simptomatic.
- Golire regulată completă a vezicii urinare.
- Alcalinizarea urinei.
- Analgezice urinare și antispastice pentru spasmul detrusorului.
- Terapia cu antibiotice. Alegerea antibioticului depinde de organismul izolat. Antibioticele utilizate în mod obișnuit includ cotrimoxazol, ampicilină, amoxicilină, cefalosporine, nitrofurantoină și chinolone. Aminoglicozidele trebuie utilizate pentru infecțiile gram-negative. Infecția cu *Chlamydia* este tratată cu tetraciclină 500 mg QID. Antibioticele se administrează pe o perioadă de 3 zile în infecțiile necomplicate (nitrofurantoina timp de 7 zile) și timp de 7-10 zile în infecțiile complicate. Pentru infecții complicate, antibioticele parenterale sunt de preferat celor orale.
- La femei, menținerea igienei perineale adecvate, golirea vezicii urinare înainte și după actul sexual și aplicarea cremei de cetrimidă 0,5% în zona periuretrală înainte de actul sexual reduce incidența ITU.
- Se practica dubla mictiune dacă este prezent refluxul.
- Bacteriuria asimptomatică trebuie tratată dacă o pacientă: este însărcinată, este un caz de transplant renal sau este planificată pentru o intervenție chirurgicală urologică. Tratamentul bacteriuriei asimptomatice la femeile gravide scade apariția pielonefritei care poate provoca, de asemenea, daune copilului. Tratamentul nu este necesar la femeile aflate în premenopauză, la femeile care nu sunt însărcinate, la pacienții cu diabet zaharat, la vârstnici sau la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării sau catetere uretrale reziduale.

Q. Discutați caracteristicile clinice, investigațiile și managementul pielonefritei acute.

- Pielonefrita acută este o infecție a tractului urinar superior. Bazinul renal este inflamăat acut și există adesea cistita coincidentă. Pot fi prezente abcese corticale mici și dungi liniare de puroi în medular.
- Progresia infecției tractului urinar superior la pielonefrită emfizematoasă, abcese renale, abces perinefric sau necroză papilară indică pielonefrită acută complicată.

Caracteristici clinice

- În mod obișnuit, există un debut brusc al durerii la unul sau ambele lomburi, care iradiază către fosa iliacă și zona suprapubică.
- Trecerea frecventă a unei cantități mici de opărire, urină tulbură poate fi un simptom.
- Poate apărea febră cu frisoane și frisoane.
- Sensibilitatea și paza sunt de obicei prezente în unghiul renal.
- În prezența obstrucției (pietră, tumoră, obstrucție a colului vezical, prostată mărită), pielonefrita acută poate fi extrem de severă și poate evolua spre abces renal.

Investigații

- Leucocitoza din sângele periferic este o trăsătură caracteristică.
- Examinarea microscopică a urinei arată numeroase celule și organisme de puroi, unele celule roșii și celule epiteliale.
- Cultura MSU poate crește organismul.
- Investigațiile pentru excluderea anomaliilor anatomice ale tractului urinar sunt necesare atunci când diagnosticul este incert, pacientul are manifestări severe când obstrucția sau abcesul trebuie excluse rapid sau dacă există un răspuns inadecvat sau reapariție rapidă în urma terapiei adecvate.
 - Studiile cu ultrasunete sunt folosite cel mai frecvent, dar sunt relativ insensibile.
 - Tomografia computerizată (CT) este modalitatea imagistică de elecție dacă ecografia este normală. Se va identifica calculii, gazele, hemoragia, obstrucția, mărirea renală și mase inflamatorii.

- IVU este rareori necesară în prezent. O scanare cu radionuclizi (unde agentul radionuclizi este injectat în vezică prin cale suprapubiană) poate fi efectuată pentru a detecta refluxul.
- **DMSA** efectuată în decurs de 2 zile poate ajuta la diagnosticarea pielonefritei acute. Cu toate acestea, o scanare efectuată la 4-6 luni după un episod acut este mai importantă pentru a detecta afectarea parenchimului renal sub formă de cicatrici renale.

management

- În cele mai multe cazuri cotrimoxazolul oral, ampicilina, amoxicilina și chinolonele (ciprofloxacină, norfloxacină), toate active împotriva *E. coli*, sunt eficiente.
- Cazurile severe sau septicemice necesită intravenos ampicilină, amoxicilină plus aminoglicozide, cum ar fi tobramicină, sau cefalosporine, cum ar fi cefuroxima, sau chinolonă timp de 10-21 de zile.

Î. Oferiți o explicație despre etiopatogenie, caracteristici clinice, investigații și management al pielonefritei cronice (nefropatie de reflux).

- Pielonefrita cronică (numită și nefropatie de reflux) se referă la nefrita interstițială cronică care apare ca urmare a infecțiilor urinare recurente, de obicei datorate refluxului vezicoureter sever la copii.

Etiopatogeneza

- Refluxul de urină din vezică în ureter în timpul micției este în mod normal împiedicat, deoarece ureterul trece prin peretele vezical oblic și, prin urmare, este oclus în timpul contracției vezicii urinare. Anomaliile ureterului intramural permit apariția refluxului și organismelor din vezică să ajungă la rinichi.
- Refluxul vezicoureteral este de obicei congenital, dar se poate datora leziunilor obstructive la nivelul colului vezicii urinare. Poate fi unilateral sau bilateral. Refluxul se diminuează pe măsură ce copilul crește și de obicei dispare.
- Când ITU apare în prezența obstrucției sau a stazei, indiferent de cauză, leziunile renale permanente pot avea ca rezultat orice grup de vârstă.
- Cele mai importante modificări morfologice la nivelul rinichilor sunt prezența cicatricilor grosiere. Fiecare cicatrice este asociată cu contracția papilei aferente și dilatarea calicului corespunzător.

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice pot include lasitate, stare de sănătate vagă sau simptome de uremie sau hipertensiune arterială. Alte simptome includ frecvența micțiunii, disurie și dureri lombare dureroase. Piuria poate fi prezentă.

Investigații

- Cultura urinei este obligatorie. *E. coli* este cel mai comun organism. Alți agenți includ *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* și stafilococi.
- Ecografia rinichilor.
- Scanarea DMSA mai precisă decât IVU în evaluarea prezenței leziunilor renale ulterioare ITU în fața refluxului.
- Urogramele intravenoase arată caracteristicile diagnosticului. Există o contracție localizată a substanței renale asociată cu bătul calicelor adiacente.
- O cistouretragramă micturantă (MCU) va dezvălui reflux vezicoureteral. Aceasta a fost înlocuită cu scanarea cistografică cu radionuclizi în multe centre.
- Cistoscopia și urografia pot ajuta la identificarea oricărei anomalii care cauzează obstrucția fluxului de urină.

management

- Trebuie făcute încercări de a corecta anomaliile tractului urinar, inclusiv malformațiile. Calculii trebuie îndepărtați.
- Antibioticele adecvate trebuie administrate timp de 7 zile.
- Dacă infecția nu poate fi eradicată, poate fi necesară o terapie de supresie cu trimetoprim (100 mg la culcare) sau nitrofurantoin (50 mg la culcare) timp de câteva luni.
- Trebuie asigurată golirea completă a vezicii urinare. Dacă este prezent refluxul, se practică „micțiunea dublă”. Pacientul este sfătuit să golească vezica urinară și apoi să încerce din nou să o golească a doua oară, aproximativ 10-15 minute mai târziu.
- Controlul hipertensiunii arteriale este esențial.
- Chirurgia este indicată dacă refluxul vezicoureteral persistă. Majoritatea cazurilor de reflux din copilărie tind să dispară spontan.

Î. Scrieți o scurtă notă despre boala cronică de rinichi.

- BRC este definită ca anomalii ale structurii sau funcției rinichilor, prezente timp de >3 luni, cu implicații pentru sănătate.

Criterii pentru CKD

- Rata de filtrare glomerulară (RFG) <60 ml/minut/1,73 m² timp de 3 luni sau mai mult, cu sau fără leziuni renale SAU
- Leziuni renale timp de 3 sau mai multe luni, cu sau fără scăderea ratei de filtrare glomerulară (GFR), evidențiată de oricare dintre următoarele:
 - Microalbuminurie (rata de excreție urinară a albuminei 30-300 mg/zi sau albumină urinară > 30 mg/g excreție a creatininei)
 - Macroalbuminurie (rata de excreție urinară a albuminei > 300 mg/zi)
 - Hematurie persistentă (unde au fost excluse alte cauze, cum ar fi afecțiunile urologice)
 - Anomalii ale sedimentului urinar
 - Anomalii electrolitice datorate tulburărilor tubulare
 - Anomalii patologice (de exemplu, biopsie renală anormală)
 - Anomalii radiologice (de exemplu, cicatrici sau rinichi polichistici la ecografia renală)
 - Istoricul transplantului renal

Progresie

- Rezultatele majore ale CKD includ progresia către insuficiență renală, complicații din scăderea funcției renale și dezvoltarea bolilor cardiovasculare.
- Evenimentele cardiovasculare sunt mai frecvente decât insuficiența renală.
- Din cauza vârstei mai înaintate la debutul multor forme de CKD și a ratei lente de declin a funcției renale, scăderea funcției renale este mult mai frecventă decât insuficiența renală.
- Insuficiența renală este definită ca o RFG <15 ml/minut/1,73 m², de obicei însoțită de semne și simptome de uremie, sau ca necesitatea inițierii terapiei de substituție renală (dializă sau transplant) pentru gestionarea complicațiilor unei RFG scăzute [termenul „boală renală în stadiu terminal” este utilizat atunci când este necesară terapie renală de substituție (ESRD)].
- Intervențiile terapeutice în stadiile incipiente pot preveni sau reduce unele dintre aceste complicații, inclusiv progresia către insuficiență renală.

Etape

- CKD este clasificată în funcție de cauza sa, categoria GFR și categoria albuminurie

Categoria GFR	Descriere	RFG (ml/minut/1,73 m ²)
G1	Leziuni renale ușoare cu filtrare normală sau crescută	>90
G2	Scăderea ușoară a funcției renale	60-89
G3	Scăderea moderată a funcției renale	30-59
G4	Scăderea severă a funcției renale	15-29
G5	Insuficiență renală (necesită adesea dializă sau transplant)	<15

Categoria albuminurie	Descriere	Albuminurie (mg/24 ore)	albumină/creatinină (mg/g)
A1	Normal până la ușor crescut	<30	<30
A2	Creștet moderat	30-300	30-300
A3	Sever crescut	>300	>300

Factori de risc pentru dezvoltarea CKD

Factori	Exemple
<ul style="list-style-type: none"> Susceptibilitate crescută la afectarea rinichilor Factorii care declanșează afectarea rinichilor 	<p>Vârsta înaintată, antecedente familiale de boală renală cronică (IRC), greutate mică la naștere, venituri mici sau nivel de educație</p> <p>Diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli autoimune, infecții sistemice, UTIs, calculi urinari, obstrucție a tractului urinar inferior, toxicitate medicamentoasă</p>
<ul style="list-style-type: none"> Agravarea afectării rinichilor 	<p>Nivel mai mare de proteinurie, nivel mai ridicat al tensiunii arteriale, control slab glicemic în diabet, fumat</p>
<ul style="list-style-type: none"> Creșterea morbidității și mortalității în insuficiența renală 	<p>Anemie, nivel scăzut al albuminei serice, trimitere tardivă pentru dializă</p>

- Pacienții cu categoria GFR G 1 sau G2 împreună cu categoria albuminurie A1 au risc scăzut de progresie a BRC.

Evaluare

- Evaluare pentru a determina:
 - Diagnostic specific.
 - Cauze reversibile.
 - Condiții comorbide.
 - Severitatea bolii, evaluată în funcție de nivelul funcției renale.
 - Complicații datorate scăderii funcției renale.
 - Risc de pierdere a funcției renale.
 - Risc de dezvoltare a bolilor cardiovasculare.

Tratament

- Terapie pentru cauze reversibile.
- Terapia pentru cauza de bază a bolii renale.
- Terapie pentru afecțiunile comorbide asociate.
- Revizuirea tuturor medicamentelor, inclusiv a interacțiunilor medicament-medicament, precum și a potențialelor efecte adverse asupra funcției renale sau a complicațiilor. Evitați expunerea la contrast cu gadolinu la pacienții cu stadii 4 și 5 de BRC, deoarece crește riscul de fibroză sistemică nefrogenă.
- Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertensiunea), care este bogată în fructe, legume și lactate care conțin puține grăsimi saturate totale și colesterol. Cu toate acestea, dieta DASH este recomandată numai pacienților cu RFG > 60 ml/min/1,73 m² (BRC stadiul 1 sau 2) deoarece conține mai multe proteine, potasiu și fosfor decât este recomandat pentru pacienții cu BRC în stadiul 3 sau 4. Pentru etapele 4 și 5, se recomandă o dietă cu conținut scăzut de proteine de 0,6 g/kg greutate corporală.
- Măsuri pentru încetinirea pierderii funcției renale.
 - Controlul tensiunii arteriale (sub 140/90 mmHg) folosind inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină în CKD cu sau fără diabet. La non-diabetici fără CKD (fără proteinurie), inhibitori ai ECA, BRA, blocanți ai canalelor de calciu sau tiazide (la non-negru).
 - Utilizarea inhibitorilor ECA (sau a blocantului receptorilor de angiotensină dacă inhibitorii ECA nu sunt tolerați) pentru a reduce proteinuria.
 - Adăugarea de diltiazem, verapamil, tiazide sau furosemid pentru a reduce și mai mult proteinuria.
 - Controlul diabetului zaharat (HbA_{1c} ~ 7,0).
 - Scăderea aportului de sare la sub 2 g de sodiu/zi (echivalent cu <5 g de sare comună/zi).
 - Utilizarea agenților de scădere a lipidelor.
 - Renunțarea la fumat.
 - Reducere în greutate.
- Măsuri de prevenire și tratare a bolilor cardiovasculare.
- Măsuri de prevenire și tratare a complicațiilor scăderii funcției renale
 - În absența deficienței suspectate sau documentate de vitamina D, nu se recomandă suplimentarea de rutină pentru a suprima concentrațiile crescute de PTH.
 - Terapia orală cu bicarbonat dacă concentrațiile serice de bicarbonat <22 mEq/L.

- Pregătirea pentru terapia de înlocuire a rinichilor.
- Înlocuirea funcției renale prin dializă sau transplant.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile, diagnosticul și managementul insuficienței renale cronice (IRC).

Q. Descrieți osteodistrofia renală.

- Insuficiența renală cronică (IRC) este definită ca deteriorarea ireversibilă a funcției renale în decurs de 3 luni cu RFG $<15/\text{minut}/1,73 \text{ m}^2$.

Cauze

- | | |
|--|-------------------------|
| • Glomerulonefrită primară sau secundară | • Nefropatie analgezică |
| • Nefropatie diabetică | • Reflux vezicoureter |
| • Nefroscleroza hipertensivă | • Tuberculoză renală |
| • Boala polichistică de rinichi | • Nefrocalcinosa |
| • Pielonefrită cronică | • Uropatie obstructivă |

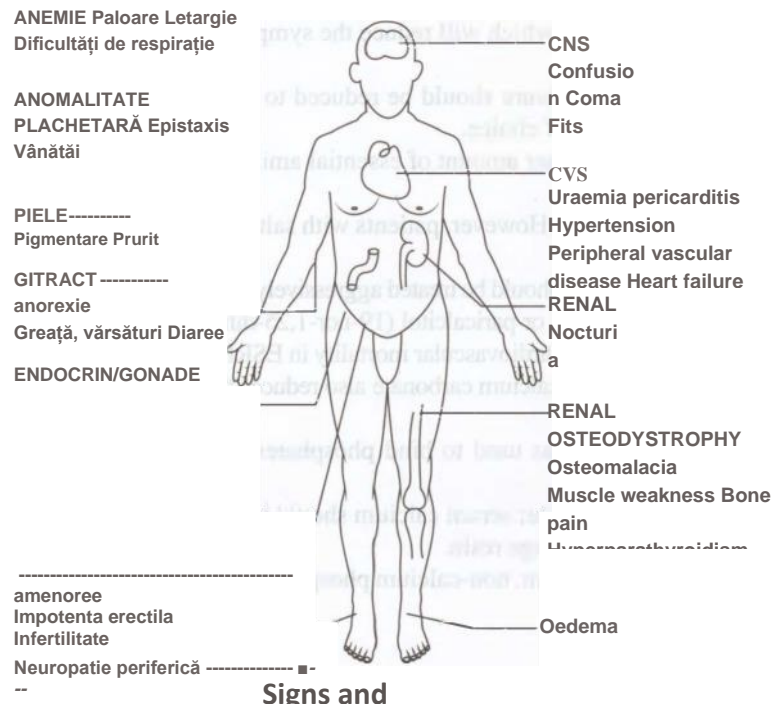
Caracteristici clinice

- Anorexia, greața și vărsăturile sunt de obicei atribuite formării de amoniac din uree în tractul gastrointestinal superior.
- Anemia în CRF este de tip normocromic și normocitar și se datorează în primul rând producției reduse de eritropoietină de către rinichi. Cauzele anemiei în CRF sunt prezentate în caseta de informații.

Cauzele anemiei în CRF

- | | |
|---|--|
| • Scăderea eritropoiezei datorită disponibilității reduse | • |
| Depresia toxinei uremice pe precursorul măduvei | |
| celulelor eritropoietinice | |
| • Reducerea aportului alimentar din cauza anorexiei | • Scăderea supraviețuirii celulelor roșii |
| • Absorbția intestinală afectată a fierului și fierul redus | • Creșterea pierderilor de sânge din |
| cauza săracilor | |
| mobilizare din depozitele corporale (datorită | funcției trombocite crescute și fragilității |
| capilare | |
| hepcidină) | |
| • Anemia bolilor cronice | |

- Termenul de osteodistrofie renală cuprinde diferite forme de boală osoasă care se dezvoltă în CRF. Osteodistrofia renală include osteomalacia, boala oaselor hiperparatiroidiene (osteita fibroasă), osteoporoza și osteoscleroza. Osteomalacia rezultă din incapacitatea rinichilor de a produce 1,25-dihidroxicolecalciferol, care determină scăderea absorbției intestinale a calciului. Acest lucru duce la reducerea calcificării osoase. Calciul plasmatic scăzut stimulează glanda paratiroidă rezultând hiperparatiroidism secundar. La unii pacienți se dezvoltă hiperparatiroidismul terțiar autonom. Osteoporoza este probabil legată de malnutriție. Osteoscleroza înseamnă literalmente „întărirea oaselor” și poate fi un rezultat direct al excesului de hormon paratiroidian. Benzile alternative de os sclerotic și porotic la nivelul vertebrelor produc „coloana vertebrală din jersey rugos” caracteristică în radiografie.
- Miopatia generalizată se datorează unei combinații de alimentație deficitară, hiperparatiroidism și deficit de vitamina D.
- Neuropatia poate fi motorie, senzorială sau autonomă.
- Anomaliile endocrine includ amenoreea la femei și pierderea libidoului la ambele sexe.
- Pericardita este o complicație cardiovasculară frecventă în insuficiența renală în stadiu terminal netratată.
- Hipertensiunea arterială se dezvoltă la aproximativ 80% dintre pacienții cu IRC.
- Acidoza metabolică este un acompaniament frecvent al CRF.
- Anomaliile electrolitice, în special hiperkaliemie, hipocalcemie și hiperfosfatemie.
- Pacienții cu IRC au o susceptibilitate crescută la infecții din cauza imunității celulare și umorale afectate.
- În plus, uremia poate afecta plămânul („plămân uremic”) și creierul („encefalopatie uremică”).
- Pacienții se plâng frecvent de prurit, adesea insolubil.
- Demența de dializă și dezechilibrul de dializă sunt complicații legate de dializă.



Investigatii

- Anomaliile urinare importante includ o greutate specifică fixă în jurul valorii de 1,010 (izostenurie) și prezența de gipsuri late.
- Celulele albe din urină indică de obicei infecție, dar pot apărea și în tuberculoza renală și necroza papilară.
- Eozinofilele din urină indică o boală alergică interstițială a tubului, în timp ce celulele roșii sugerează glomerulonefrită.
- Anormalitatea hematologică comună este o anemie normocromă normocitară.
- Cele mai consistente anomalii biochimice sunt nivelurile crescute de uree din sânge și creatinine. Nivelul creatininei serice se corelează cu gradul de insuficiență renală. Alte anomalii biochimice includ hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia și hiperkaliemia. Nivelurile de bicarbonat sunt reduse.
- Clearance-ul creatininei este important pentru a evalua severitatea insuficienței renale.
- O radiografie simplă a abdomenului poate fi utilă în determinarea mărimii rinichilor și în evaluarea uropatiei obstructive.
- Ecografia renală arată de obicei rinichi micșorați. În glomeruloscleroza diabetică, amiloidoza, bolile polichistice ale rinichilor, hidronefroza bilaterală și rinichiul mielom, rinichii pot avea dimensiuni normale.
- CT este utilă la unii pacienți cu suspiciune de nefropatie obstructivă.
- Biopsia renală transcutanată este de valoare în stabilirea diagnosticului în cazuri selectate, în special în cazurile asociate cu rinichi de mărime normală, cu posibila excepție a glomerulosclerozei diabetice. Este deosebit de util dacă funcțiile renale se deteriorează rapid.

management

- . Consultați, de asemenea, CKD de mai sus.
- Managementul CRF se împarte în trei părți:
 - Investigații pentru a determina natura bolii de bază și pentru a detecta orice factori reversivi.
 - Măsuri pentru prevenirea leziunilor renale ulterioare.
 - Măsuri de susținere sub formă de dializă sau transplant atunci când este necesar.
- Unii dintre factorii reversivi ai CRF care necesită tratament sunt:

<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune arterială • Infecție a tractului urinar (ITU) • Obstrucția tractului urinar • Hemoragie 	<ul style="list-style-type: none"> • Soc septic • Șoc cardiogen • Infecții • Medicamente nefrotoxice
--	--

- Pot fi luate următoarele măsuri care vor reduce simptomele și pot încetini progresia către insuficiență renală terminală.
 - Controlul hipertensiunii arteriale: tensiunea arterială trebuie redusă la mai puțin de 140/90 mmHg. Dacă creatinina este sub 3 mg/dL, inhibitorii ECA sunt medicamentele de elecție.
 - Restricție proteică la 40 g/zi (cu cantitate mai mare de aminoacizi esențiali).
 - Evitarea alimentelor bogate în potasiu.
 - Restricția de sare este necesară în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, pacienții cu nefropatie cu pierdere de sare (boală tubulo-interstițială) necesită un aport ridicat de sare.
 - Hipocalcemia și hiperfosfatemia trebuie tratate agresiv. Hipocalcemia necesită tratament cu calcitriol sau alfacalcidol (1- α -hidroxivitamina D₃) sau paricalcitol (19-nor-1,25-dihidroxivitamina D₃) și suplimente de calciu. Suplimentarea cu vitamina D reduce mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu IRST. Calciul seric trebuie monitorizat frecvent pentru a evita hipercalcemia. Carbonatul de calciu oral reduce, de asemenea, biodisponibilitatea fosfaților din dietă.
 - Lianți fosfatici:
 - Anterior, hidroxidul de aluminiu era folosit pentru a lega fosfații în intestin. Cu toate acestea, toxicitatea aluminiului a fost frecventă la acești pacienți.
 - Carbonat de calciu și acetat de calciu; trebuie monitorizat calciul seric.
 - Carbonat de sevelamer, o rășină schimbătoare de anioni.
 - Carbonat de lantan, un agent care leagă fosfatul fără aluminiu și fără calciu (incidență mai mare a efectelor secundare).
 - Tratamentul hiperparatiroidismului:
 - Utilizarea carbonatului sau acetatului de calciu.
 - Utilizarea analogilor vitaminei D.
 - Utilizarea calcimimeticelor a sensibilizat receptorul de calciu la calciul seric pe celulele paratiroidiene, ducând la scăderea secreției de PTH. Cinacalcet a fost aprobat pentru utilizare la pacienții dializați.
 - Acidoza metabolică trebuie corectată cu carbonat de calciu și, dacă este necesar, cu doze mici de bicarbonat de sodiu.
 - Hiperkaliemia răspunde de obicei la restricțiile alimentare. Unii pacienți necesită adăugarea de rășini schimbătoare de potasiu.
 - Anemia trebuie corectată prin adăugarea adecvată de fier, folat și vitamina B12, **dacă** este necesar. Tratamentul de elecție pentru anemie asociată insuficienței renale este utilizarea eritropoietinei împreună cu fier. Tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție în timpul tratamentului cu eritropoietină. Fierul oral sau intravenos este necesar pentru a menține rezerve adecvate de fier (saturație a transferinei >20% și niveluri serice de feritină >100 ng/mL). Hemoglobina țintă este de 11-12 g/dL. S-a demonstrat că hemoglobina > 13 g/dL este asociată cu o incidență crescută a mortalității cardiovasculare.
- Dacă măsurile conservatoare sunt inadecvate, poate fi necesară hemodializă.
- Transplantul de rinichi oferă posibilitatea restabilirii funcțiilor renale normale.
- Indicații pentru dializa urgentă:
 - Hiperkaliemie severă
 - Edem pulmonar sau supraîncărcare severă cu lichide
 - Acidoză metabolică severă
 - Pericardita uremică
 - Encefalopatie uremică
 - Toxicitate cu o otrăvă dializabilă (metanol, fenobarbital).

Î. Care sunt terapiile de substituție renală disponibile?

Terapii de substituție renală

<ul style="list-style-type: none"> Dializă <ul style="list-style-type: none"> Hemodializa Dializa peritoneală Ultrafiltrare Hemofiltrare Hemodiafiltrare Terapii continue de substituție renală 	<ul style="list-style-type: none"> Eliminarea moleculelor mici și a toxinelor prin difuzie pe o membrană <ul style="list-style-type: none"> Dializa cu clearance-ul printr-o membrană sintetică Dializa cu clearance-ul printr-o membrană nativă Îndepărtarea lichidului printr-o membrană semipermeabilă în timpul dializei prin convecție (solutele sunt deplasate sub presiune pe o membrană) Terapie de dializă continuă în care cantități mari de lichid sunt îndepărtate din sânge prin convecție cu reinfuzie concomitentă a unei soluții electrolitice Combinație de hemodializă și hemofiltrare Includeți hemofiltrarea și hemodiafiltrarea
---	--

Î. Scrieți o notă despre hemodializă.

- În principiu, hemodializa permite toxinelor uremice acumulate (de exemplu ureea și creatinina) și electroliților (de exemplu potasiul) să difuzeze printr-o membrană semipermeabilă din sânge, unde sunt în concentrații mari, către lichidul de dializat de pe cealaltă parte a membranei.
- Sângele este circulat printr-un rinichi artificial. Rinichiul artificial este format dintr-un compartiment de sânge și un compartiment de lichid de dializă, separate printr-o membrană semipermeabilă. Pe măsură ce sângele și lichidul de dializă se mișcă de fiecare parte a membranei, are loc difuzia electroliților și a substanțelor cu greutate moleculară mică.
- Membrana dializatorului poate fi alcătuită din patru tipuri de materiale: celuloză, acetat de celuloză, celulosintetică și sintetică (polisulfonă, poliacrilonitril). Membrana sintetică este preferată deoarece provoacă foarte puțină activare a complementului.
- Fiecare ședință de hemodializă durează de obicei 4-5 ore. Pot fi necesare două sau trei ședințe pe săptămână.
- Pentru dializa de lungă durată accesul în fluxul sanguin este asigurat prin crearea unei fistule arteriovenoase, de obicei în antebraț. O altă opțiune este prin interpunerea unei bucăți de material sintetic între artera nativă și vena nativă (grefa).

Complicații

- Complicația majoră este hipotensiunea arterială în timpul dializei. Factorii care contribuie la hipotensiunea arterială includ:
 - Eliminarea excesivă a lichidului extracelular.
 - Deplasarea lichidului în compartimentul intracelular datorită reducerii rapide a ureei în compartimentul extracelular.
 - Anomalii ale tonusului venos.
 - Neuropatie autonomă.
 - Toxicitatea acetatului care provoacă vasodilatație.
- Alte complicații includ crampe musculare, reacție anafilactoidă la dializator, embolie gazoasă, infecții, hemoliză și edem pulmonar.
- Sindromul de dezechilibru de dializă apare în urma unei ședințe de dializă și se caracterizează prin greață, vărsături, lipsă de repaus, cefalee, hipertensiune arterială, smucituri mioclonice și în cazuri severe, convulsii și comă. Acest lucru se datorează modificărilor rapide ale osmolalității plasmatice care produc edem cerebral. Managementul este de sprijin.
- Pacienții care fac hemodializă pe termen lung pot dezvolta demență de dializă. Se caracterizează prin dispraxie de vorbire, smucituri mioclonice, demență, convulsii și mai târziu, moarte. Toxicitatea aluminiului este cel mai important factor în patogeneza acestei tulburări. Unele infecții virale pot juca, de asemenea, un rol în acest sens.
- Rata deceselor din cauza bolilor cardiace este mai mare la pacienții aflați în hemodializă în comparație cu pacienții aflați în dializă peritoneală sau după transplant renal.
- Alte complicații observate la pacienții dializați includ encefalopatia Wernicke și mielinoliza pontină centrală (datorită corectării rapide a hiponatremiei).

Dializa acută la pacienții în stare critică

- Modalitățile de terapie de substituție renală continuă (CRRT) sunt utilizate la pacienții în stare critică care nu pot tolera schimbări mari de lichid și hipotensiunea arterială care însoțesc frecvent hemodializa standard.
- Permite eliminarea lentă și izotonică a lichidului, rezultând o toleranță hemodinamică excelentă, chiar și la pacienții cu șoc sau supraîncărcare lichidă severă.
- Deoarece dializa este continuă, eliminarea volumului și corectarea anomaliilor metabolice pot fi modificate în orice moment, permițând ajustări rapide la pacienții în stare critică.
- Sunt disponibile mai multe modalități CRRT. Cea mai frecventă este hemodiafiltrarea veno-venoasă continuă, care combină clearance-ul convectiv și difuziv printr-un dializator cu reinfuzia de soluții bogate în electroliți.
- CRRT este modalitatea de dializă de elecție la pacienții cu IRA combinată cu instabilitate hemodinamică, edem cerebral, supraîncărcare lichidă severă și encefalopatie hepatică.
- Complicațiile includ embolizarea, formarea de fistulă arteriovenoasă, hemoragia și infecția prin accesul la cateter.

Î. Scrieți o scurtă notă despre dializa peritoneală.

- În dializa peritoneală, peritoneul pacientului acționează ca o membrană semipermeabilă prin care are loc difuzia apei și a substanțelor dizolvate.
- Un cateter din plastic sau silicon este plasat în cavitatea peritoneală prin peretele abdominal anterior. Se instalează dializatul (2 L) în spațiul peritoneal. Apa, ureea, creatinina și alte toxine trec prin membrana peritoneală în dializat. Lichidul este îndepărtat prin gravitație după 30-60 de minute, iar aceeași procedură se repetă de mai multe ori. Aceasta se numește dializă peritoneală intermitentă. Este folosit în principal în ARF.

- Principala complicație este apariția peritonitei și a infecțiilor în jurul locului cateterului. Unii pacienți pot dezvolta revărsat pleural.
- Există și alte forme de dializă peritoneală care sunt utile pentru dializa cronică.

Dializa peritoneală ambulatorie continuă (CAPD)

- Aici, timpul de locuire a fluidului este lung, astfel încât *doar* trei până la cinci cicluri sunt efectuate într-o zi. Pacientul infuzează 1,5-3 L de dializat în cavitatea peritoneală. Soluția se lasă să stea mai mult de 4 ore ziua și 8-12 ore noaptea. Această tehnică este utilă pentru menținerea dializei la pacienții cu IRC.

Dializa peritoneală ciclică continuă (CCPD)

- Aici, perioada de locuire este mai lungă decât CAPD în timpul zilei, dar pe timp de noapte un ciclor automat efectuează schimburi scurte.

Î. Scrieți o scurtă notă despre transplantul renal.

- Transplantul renal de succes oferă potențialul de reabilitare completă în CRF avansat.
- Donatorul este cel mai adesea o persoană înrudită în viață.
- Donatorii vii ar trebui să fie sănătoși, cu aceeași grupă de sânge ABO ca și primitorul. El/ea ar trebui să nu aibă hipertensiune arterială, diabet sau boli maligne (cu excepția, eventual, a celor cu neoplasme originare din SNC).
- HLA donatorului este corelat cu cel al primitorului. Este de preferat să aveți un donator HLA-identic. Antigenele de clasa I (HLA-A, -B și -C) sunt detectate printr-un test de limfocite și clasa II (HLA-DR) prin cultura mixtă de limfocite. Dacă nu este disponibil un donator HLA-identic, este necesar un donator viu haplo-identic (pe jumătate identic) pentru supraviețuirea îndelungată a grefei.
- Presensibilizarea (prezența anticorpilor împotriva donatorului ABO și antigenelor de clasa I) este detectată printr-o potrivire încrucișată, care, dacă este pozitivă, este o contraindicație pentru transplant.
- Odată cu acceptarea conceptului de moarte cerebrală în India, în prezent se efectuează un număr tot mai mare de transplanturi de cadavre.

Contraindicații

Contraindicații absolute

- Afectarea renală reversibilă
- Cancer diseminat sau netratat
- Boală psihiatrică severă
- Abuz persistent de substanțe
- Retardare mentală severă
- Boala coronariană nereconstructibilă
- Insuficiență cardiacă congestivă refractară
- Infecție activă
- Glomerulonefrită activă
- Sensibilizare anterioară la țesutul donator

Contraindicații relative

- boala ocluzivă iliofemurală
- Diabet zaharat
- Anomalii severe ale vezicii urinare sau uretrei
- Grupa de vârstă în vârstă
- Boală hepatică cronică
- Malignitate tratată

Procedura chirurgicală

- Primitorul primește o hemodializă înainte de transplant pentru a asigura o stare metabolică relativ normală.
- Într-o operație de transplant, rinichiul donatorului este plasat într-o pungă extraperitoneală în fosa iliacă a primitorului. Artera și vena renală sunt anastomozate la vasele iliace ale primitorului. Ureterul donatorului este implantat în vezică.
- Rinichii proprii ai primitorului sunt lăsați netulburați.

Terapia imunosupresivă

- Terapia imunosupresoare actuală variază de la un centru la altul. O combinație de medicamente este adesea folosită pentru a preveni respingerea.
- Imunosupresoarele utilizate în mod obișnuit includ steroizi, inhibitori de calcineurină (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus), agenți antiproliferativi (de exemplu azatioprină, micofenolat de mofetil) și globulină antilimfocitară sau antitimocitară. Medicamentele mai noi includ basiliximab și daclizumab (anticorpi împotriva receptorului interleukin-2).

Complicații

- În ciuda profilaxiei cu imunosupresoare începută chiar înainte sau în momentul transplantului, majoritatea primitorilor suferă unul sau mai multe episoade de respingere.
- Respingere hiperacută
 - Un răspuns mediat de complement la receptorii cu anticorpi preexistenți la donator (de exemplu, anticorpi anti-ABO de tip sanguin). Activarea complementului în cadrul grefei este urmată de necroză endotelială, depunere de trombocite și coagulare locală.
 - Apare în câteva minute, iar transplantul trebuie îndepărtat imediat pentru a preveni un răspuns inflamator sistemic sever și coagularea generalizată.
- Respingere acută
 - Mediat de celulele T; uneori și prin anticorpi.
 - Respingerea acută este sugerată de deteriorarea funcției renale, hipertensiunea arterială, creșterea în greutate, sensibilitatea și umflarea grefei, febră și apariția în sedimentul urinar de proteine, limfocite și celule tubulare renale.
 - Dacă diagnosticul este neclar, se efectuează biopsie percutanată cu ac pentru evaluarea histopatologică a țesutului.
 - Tratamentul respingerii acute implică utilizarea unor imunosupresoare suplimentare, inclusiv pulsuri intravenoase de metilprednisolon și anticorp antilimfocitar.
 - Respingerea mediata de anticorpi este mai puțin probabil să răspundă la steroizi și poate fi tratată cu schimb de plasmă (pentru îndepărtarea anticorpului) și imunoglobulină intravenoasă.
- Respingere cronică
 - Unii pacienți suferă de respingere cronică ireversibilă a grefei.
- Alte complicații
 - Toxicitatea medicamentului, inclusiv efectele adverse ale prednisolonului.
 - Infecții.
 - Boală renală de bază recurentă (de exemplu hiperoxalurie).
 - În plus, incidența malignității la primitorii de alogrefă renală este crescută.

Q. Discuțați pe scurt patogeneza, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul insuficienței renale acute.

Î. Oferiți o scurtă descriere a leziunii renale acute.

Definiție

- Insuficiența renală acută (IRA) este definită ca o deteriorare rapidă, potențial reversibilă a funcției renale, suficientă pentru a duce la acumularea de deșeuri azotate în organism (uremie):
 - O creștere a creatininei serice $> 0,3$ mg/dL în 48 de ore; sau
 - O creștere a creatininei serice de $> 1,5$ ori valoarea inițială, care se știe sau se presupune că a avut loc în ultimele șapte zile; sau
 - Volumul urinei $< 0,5$ ml/kg pe oră timp de mai mult de șase ore.
- În prezent, termenul de leziune renală acută (AKI) este adesea folosit în locul ARF. Termenul utilizat în mod convențional ARF este adesea folosit cu referire la subgrupul de pacienți cu nevoie de suport pentru dializă acută.
- Criteriile RIFLE sunt folosite pentru a clasifica severitatea AKI. Acronimul RIFLE reprezintă clasele de severitate în creștere - **Risc**, Leziune și Eșec și cele două clase de rezultat - Pierdere și Boală renală în stadiu terminal. Cele trei grade de severitate sunt definite pe baza modificărilor creatininei serice sau ale debitului de urină, unde este utilizat cel mai rău dintre fiecare criteriu. De asemenea, două criterii de rezultat sunt definite de durata pierderii funcției renale, 4 săptămâni și, respectiv, 3 luni.

Definirea criteriilor

- | | |
|---------------|---|
| • Risc | Creșterea creatininei X de 1,5 ori
SAU |
| • Leziune | Debitul de urină $< 0,5$ ml/kg/oră x 6 ore
Creșterea creatininei de 2 ori
SAU |
| • Eșec | Debitul de urină $< 0,5$ ml/kg/oră x 12 ore
Creatinină crescută de 3 ori sau creatinina > 4 mg/dL (creștere acută $> 0,5$ mg/dL)
SAU
Debitul de urină $< 0,3$ ml/kg/oră x 24 ore
SAU
Anuria X 12 ore |

- Pierdere AKI persistentă = pierderea completă a funcției renale > 4 săptămâni
- Boală renală în stadiu terminal Boală renală în stadiu terminal (>3 luni)

- Conform clasificării Acute Kidney Injury Network (AKIN), AKI este clasificată în trei etape.
 - Etapa 1 este aceeași cu categoria de risc a RIFLE cu adăugarea unei creșteri a creatininei serice cu 0,3 mg/dL.
 - Etapele 2 și 3 sunt aceleași cu categoriile de accidentare și eșec ale RIFLE.

Etiopatogeneza

- Rinichii primesc aproximativ 25% din debitul cardiac în repaus.
- În IRA prerenală, rinichii sunt perfuzați inadecvat (din cauza debitului cardiac diminuat), iar RFG este mult diminuat, rezultând oligurie (debitul de urină <400 ml/zi).
- Cauzele renale ale IRA rezultă din boli intrinseci ale rinichilor înșiși, și anume boli glomerulare, tubulo-interstițiale sau vasculare. În necroza tubulară acută (ATN), o scădere a aportului de oxigen și nutrienți a celulelor tubulare are ca rezultat ischemie și necroză a celulelor tubulare. Din fericire, celulele tubulare se pot regenera atunci când factorii cauzali sunt îndepărtați.
- ARF postrenală este cauzată de obstrucția tractului urinar în orice moment al cursului său.

Cauze

Cauze prerenale

- Hipovolemie Hemoragie, vărsături severe, diaree, pierderi de plasmă ca în arsuri, pancreatită, exces de diuretice, cetoacidoză diabetică
- Debit cardiac redus Insuficiență cardiacă, șoc septic
- Bolile vaselor renale Obstrucția arterei renale
- Droguri Inhibitori ECA, AINS

Cauze renale

- Boli glomerulare Glomerulonefrită (GN rapid progresivă, GN acută, altele) Vasculită, ocluzie a arterei renale
- Boli vasculare
- Nefrita tubulo-interstitală acută Medicamente (cefalosporine, sulfonamide, AINS, rifampicină), infecții
- ATN Ischemie renală de orice cauză, reacții la transfuzie, malarie, (rabdomioliză) leziuni prin zdrobire, metale grele, abort

Cauze postrenale

- Obstrucție extrarenală Mărirea prostatei, stenoza uretrale, tumori, calculi
- obstrucție intrarenală Cristale de acid uric, papilele dezlipite

Caracteristici clinice

- În IRA datorată unei tulburări prerenale, caracteristicile clinice sunt cele ale stării cauzale împreună cu cele ale uremiei cu dezvoltare rapidă. Pacienții prezintă adesea o tensiune arterială scăzută, perfuzie periferică slabă și o scădere a debitului de urină.
- ATN este cea mai importantă cauză a IRA din cauza bolii renale intrinseci. Cursul clinic în ATN poate fi împărțit într-o fază oligurică, fază de întreținere și o fază diuretică.
 - În faza oligurică, pacientul poate dezvolta simptome din cauza supraîncărcării cu lichide și a azotemiei. Supraîncărcarea cu lichide determină creșterea presiunii venoase jugulare, edem pedalier, ascită și edem pulmonar. Hiperkaliemia apare frecvent în această fază. Faza oligurică durează de obicei în medie 10-14 zile, dar poate varia de la câteva ore până la 4 săptămâni.
 - În faza de întreținere, care durează de la câteva zile până la săptămâni, RFG-ul atinge punctul maxim și debitul de urină rămâne scăzut.
 - Odată cu debutul fazei diuretice, producția de urină crește progresiv. În câteva zile pacientul dezvoltă poliurie. În această fază, capacitatea tubulară de concentrare este defectuoasă, iar pierderea necontrolată de apă și electroliți poate duce la deshidratare, hiponatremie și hipokaliemie. În cele din urmă, capacitatea de concentrare renală se îmbunătățește și volumul de urină scade la normal.
- Nu toți pacienții cu ATN dezvoltă insuficiență oligurică. Aproximativ 40% dintre pacienți pot avea producție normală de urină. Aceasta se numește insuficiență renală non-oligurică. Tulburările electrolitice sunt mai puține la acești pacienți.
- Pacienții cu glomerulonefrită au de obicei hipertensiune arterială, proteinurie și hematurie.
- Pacienții cu nefrită tubulo-interstițială acută indusă de medicamente pot prezenta febră, erupții cutanate și artralgii.

- IRA datorată obstrucției postrenale bilaterale provoacă în mod obișnuit anurie. Pacientul poate prezenta antecedente de durere la nivelul lombei, maturitate, colici renale sau dificultăți în micțiune.
- Pacienții cu IRA din orice cauză pot prezenta și simptome legate de uremie. Acestea includ anorexie, greață, vărsături, prurit, modificări ale stării mentale, convulsii și dispnee din cauza supraîncărcării cu lichide. Rezultatele fizice importante includ asterixis, mioclon, frecare pericardică și dovezi de supraîncărcare cu lichide sub formă de edem, NP crescut și crepitații.
- Prezența anuriei (urină <100 ml/zi) indică uropatie obstructivă, necroză corticală renală bilaterală, RPGN (unele cazuri) și ocluzie acută bilaterală a arterei sau venei renale.

Investigații

Creatinină

- Nivelurile crescute ale ureei și creatininei din sânge sunt cele mai consistente constatări. În IRA prerenală, există o creștere disproporționată a ureei în raport cu creatinina.
- Cu toate acestea, creșterea creatininei este un indicator nesigur al leziunii renale precoce din mai multe motive:
 - Creatinina serică normală este influențată de mai mulți factori non-renali, cum ar fi vârsta, sexul, masa musculară, medicamentele, starea de hidratare, starea de nutriție și secreția tubulară.
 - Mai mult de 50% din funcția rinichilor trebuie pierdută înainte de creșterea creatininei serice.
 - Nu reflectă RFG adevărat, deoarece trebuie să treacă câteva ore până la zile înainte de a se stabili un nou echilibru între producția probabil la starea de echilibru și scăderea excreției de creatinină.
- Prin urmare, mai multe intervenții care pot preveni și/sau trata AKI precoce nu pot fi instituite dacă diagnosticul se bazează exclusiv pe nivelul creatininei.

Markeri mai noi

- Biomarkeri noi pentru AKI care pot diagnostica cazurile precoce. Acestea includ lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL), molecula de leziune renală-1 (KIM-1), interleukina 18 (IL-18) și cistatina C.

Alte Investigații

- Alte anomalii biochimice includ hiperkaliemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia și hiperuricemia.
- Analiza urinei poate arăta celule roșii, celule roșii și proteinurie în glomerulonefrită. În ATN, analiza urinei arată celule epiteliale și gipsuri grosier granulare cu proteinurie ușoară.
- În nefrita interstițială alergică, urina prezintă celule albe, globule roșii și eozinofile.
- În nefrita tubulo-interstițială acută, din cauza disfuncției tubulare pot apărea proteinurie, glicozurie, aminoacidurie și risipire de potasiu.
- Electrocardiograma poate evidenția semne de hiperkaliemie.
- Radiografia toracică poate prezenta semne de edem pulmonar și revărsat pleural.
- ARF pre-renală prezintă în mod caracteristic o osmolalitate urinară ridicată (>500 mOsm/kg), sodiu urinar scăzut (<20 mmol/L) și un raport crescut al creatininei urinare/creatinină plasmatică (>40).
- La pacienții suspecți a avea RPGN, cauzele sistemice precum granulomatoza Wegener trebuie excluse prin investigații adecvate (cANCA). La acești pacienți este indicată și o biopsie renală.
- Imagistica renală prin radiografie abdominală simplă și ultrasonografie poate fi de valoare în evaluarea IRA postrenală.

management

- Terapia pentru IRA este îndreptată spre corectarea anomaliilor fluidelor și electrolitice, tratarea cauzei de bază și prevenirea complicațiilor, inclusiv deficiențe nutriționale.
- Trebuie făcută o încercare de a identifica cauza ARF și de a o corecta, dacă este posibil.
- Administrați o provocare de lichid intravenos la pacienții cu antecedente clinice consecvente cu pierderi de lichide (cum ar fi vărsături și diaree) și examen fizic în concordanță cu hipovolemie (hipotensiune arterială și tahicardie).
- Tratatamentul de urgență trebuie început pentru hiperkaliemie ($K^+ > 6$ mmol/L) pentru a preveni complicațiile care pun viața în pericol.
- Acidoza trebuie tratată cu bicarbonat intravenos sau oral dacă nivelul seric al bicarbonatului este <15 mEq/L.
- Medicamente precum diureticele de ansă, manitolul și dopamina au fost folosite pentru a crește producția de urină și pentru a reduce durata insuficienței renale, dar s-a dovedit că nu au nicio valoare.
- Pacienții care prezintă edem pulmonar sever necesită de obicei hemodializă.
- După corectarea deficitului de lichide, mențineți un aport zilnic de lichide egal cu volumul de urină plus 400-500 ml pentru a echilibra pierderea insensibilă.
- Proteinele dietetice trebuie limitate la aproximativ 40 g/zi. Se poate încerca suprimarea la minimum a catabolismului proteic endogen, oferind cât mai multă energie sub formă de carbohidrați și grăsimi. Sarea ar trebui, de asemenea, restricționată.

- Medicamentele nefrotice trebuie evitate.
- Pacienții cu nefrită tubulo-interstițială acută indusă de medicamente se recuperează de obicei după oprirea medicamentului. Uneori, un curs scurt de steroizi poate ajuta.
- Pacienții cu RPGN sunt tratați cu corticosteroizi și ciclofosfamidă.
- Dacă măsurile conservatoare eșuează, poate fi necesară hemodializă. Indicațiile uzuale ale hemodializei în IRA sunt date în caseta de informații.

Indicații de hemodializă

- | | | |
|------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| • Uremie simptomatică cu | uree sanguină crescută | • Pericardită uremică |
| • Creatinina serică >8 mg/dL | | • Edem pulmonar refractar |
| • Hiperkaliemie rezistentă | | • Acidoză metabolică severă |
| | | • Encefalopatie uremică |
-

Q. Descrieți acidoza tubulară renală (RTA).

- Acidoza tubulară renală (RTA) este o afecțiune medicală în care rinichii nu reușesc să excrete acizi, ceea ce duce la acumularea de acid în organism. Acest lucru duce la acidoză normală cu gap anionic. Funcția rinichilor este de altfel normală.
- Poate apărea fie din cauza eșecului de recuperare a suficienților ioni de bicarbonat din filtratul din tubul proximal, fie din cauza secreției insuficiente de ioni de hidrogen în tubul distal.
- Patru tipuri de RTA sunt:
 - RTA de tip 1 sau RTA tubular distal.
 - RTA de tip 2 sau RTA proximal.
 - RTA de tip 3 sau RTA mixt.
 - RTA de tip 4 sau RTA hiperkaliemică hipoaldosteronism.

Tip 1 RTA

- Cel mai comun tip de RTA.
- Apare din cauza eșecului secreției de ioni de hidrogen de către celulele tubulare distale care duc la eșecul acidificării urinei la un pH <5,3 în ciuda acidozei metabolice.

Cauze

- Ereditar
- Boli autoimune, în special sindromul Sjogren
- Ciroza hepatică
- Nefrocalcinoza care produce afectarea canalului colector cortical
- Transplantul renal
- Anemia cu celule falciforme
- Medicamente și toxine, inclusiv ifosfamidă, toluen, litiu și amfotericină B
- Obstrucția cronică a tractului urinar.

Consecințele

- Acidoză metabolică variabilă.
- Hipokaliemie.
- Calculi urinari care provoacă hematurie și durere.
- Nefrocalcinoză (depunere de calciu în substanța rinichilor).
- Demineralizarea osoasă (care provoacă rahitism la copii și osteomalacie la adulți).

Diagnostic

- pH urinar >5,3 în prezența acidozei sistemice (bicarbonat seric <20 mEq/L).
- În cazurile ușoare, testul oral cu clorură de amoniu pentru a produce încărcătură acidă.

Tratament

- Corectarea acidozei cu bicarbonat de sodiu oral sau citrat de sodiu care inversează demineralizarea osoasă.
- Citrat de potasiu în caz de hipokaliemie, formare de calculi și nefrocalcinoză.

Tip 2 RTA

- Cauzat de o incapacitate a celulelor tubulare proximale de a reabsorbi bicarbonatul filtrat din urină, ceea ce duce la pierderea bicarbonatului urinar și acidoză ulterioară.

- Acidoza, mai puțin severă decât RTA de tip 1 și pH-ul urinar poate fi sub 5,3.
- De obicei asociată cu o disfuncție generalizată a celulelor tubulare proximale (sindromul Fanconi) unde există și fosfaturie, glicozurie, aminoacidurie, uricozurie și proteinurie tubulară.
- Din cauza risipei de fosfat, are loc demineralizarea osului.

Cauze

- Cistinoză
- Galactozemie
- Boala de stocare a glicogenului (tip I)
- Intoleranță ereditară la fructoză
- boala lui Wilson
- amiloidoza
- Mielom multiplu
- Medicamente și toxine, cum ar fi medicamentele antiretrovirale, aminoglicozide, ifosfamidă, plumb și cadmiu.

Tratament

- Deoarece pacienții au pierderi de bicarbonat, sunt necesare doze mari de bicarbonat.
- Suplimentarea cu potasiu este adesea necesară deoarece pierderea de bicarbonat potențează hipokaliemia.

Tip 3 RTA

- Folosit anterior pentru a desemna un RTA mixt de tip 1 rar și tranzitoriu și RTA de tip 2. În prezent, acest termen este folosit pentru a descrie un defect genetic în anhidraza carbonică de tip 2 atât în celulele tubulare proximale, cât și în cele distale, precum și în oase.
- Produce:
 - RTA proximal
 - RTA distal
 - Osteopetroza
 - Calcificarea cerebrală și afectarea mintală.
- Tratamentul este similar cu cel pentru RTA de tip 1 și de tip 2. Nu există tratament pentru osteopetroză sau calcifiere cerebrală.

Tip 4 RTA

- Asociat cu o acidoză metabolică ușoară (decalaj anionic normal) datorită unei reduceri a excreției tubulare distale de amoniu, care este secundară hipoaldosteronismului.
- Acidificarea urinară măsurată este normală.

Cauze

Deficit primar de aldosteron		Rezistența la aldosteron
	Hipoaldosteronism hiporeninemic	
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență suprarenală primară • Hiperplazia suprarenală congenitală • Deficitul de aldosteron sintază • Diuretice care economisesc potasiu 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfuncția renală cel mai frecvent nefropatie diabetică • infecție cu HIV • inhibitori ai ECA • AINS • Ciclosporină 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamente (amilorid, spironolactonă, trimetoprim, pentamidină) • Pseudohipoaldosteronism

Tratament

- Deficiența de aldosteron tratată cu un mineralocorticoid (cum ar fi fludrocortizon), precum și eventual cu un glucocorticoid pentru deficitul de cortizol, dacă este prezent.
- Hipoaldosteronismul hiporeninemic este susceptibil de tratament cu fludrocortizon, dar hipertensiunea arterială și edemul însoțitor necesită adesea un diuretic tiazidic sau de ansă. Diureticele sunt, de asemenea, necesare pentru a controla hiperkaliemia.

Î. Scrieți o scurtă notă despre boala polichistică de rinichi.

- Există două tipuri de boală polichistică de rinichi.
 - Boala polichistică renală infantilă rară este o tulburare autozomal recesivă, care este de obicei fatală. Se asociază cu disgeneza biliară care duce la fibroză hepatică congenitală, plus dilatarea căilor biliare intrahepatice (boala Caroli).

- Cea mai frecventă boală polichistică renală a adulților (APKD) este o tulburare autosomal dominantă. Cortexul și medulara ambilor rinichi sunt de obicei umplute cu chisturi sferice, cu pereți subțiri, care măresc și comprimă țesutul renal intermediar, interferând astfel cu funcția renală.
- APKD poate fi asociată cu chisturi hepatice în mai mult de 75% din cazuri (boală polichistică hepatorenală a adultului).
- APKD este cauzată de mutații ale genei PKD1 sau PKD2.
- Prezentarea clinică poate fi la orice vârstă începând cu a doua decadă. Manifestările de prezentare includ hipertensiune arterială, dureri acute de lombi și hematurie rezultate din hemoragia într-un chist sau calcul renal, disconfort abdominal vag datorat dimensiunii crescute a rinichilor și simptome de uremie și ITU (pielonefrită și infecție a chistului renal).
- Policitemia (datorită creșterii producției de eritropoietină), prolapsul valvei mitrale și herniile abdominale sunt însoțiri frecvente.
- Aneurismele din boabe ale vaselor cerebrale sunt asocieri frecvente (10-30%) și pot duce la hemoragie subarahnoidiană.
- Examenul fizic evidențiază de obicei rinichi mari neregulați.
- Ecografia abdominală este investigația de elecție. IVU (foarte rar) poate demonstra caracteristica „semn de nufăr căzut”. RMN-ul este mai sensibil decât ultrasunetele pentru a detecta chisturile mici.
- Tratamentul include controlul hipertensiunii arteriale, controlul durerii, tratamentul infecției și înlocuirea renală prin dializă sau transplant, dacă este necesar.
- Screening-ul membrilor familiei ajută la depistarea acestei afecțiuni.

Q. Descrieți tuberculoza renală.

Q. Subliniază pe scurt caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul tuberculozei tractului urinar.

- Tuberculoza tractului urinar apare ca o infecție transmisă prin sânge de la un focar îndepărtat.

Tipuri de rinichi tuberculoși

- Ulcer papilar tuberculos
- Forma cavernoasă
- Hidronefroza
- Pionefroza
- Abces perinefric tuberculos
- Rinichi cazeos (chit).
- militar

Caracteristici clinice

- Bărbații sunt mai afectați decât femeile (2:1), iar rinichiul drept este mai frecvent afectat decât cel stâng.
- Manifestările includ o durere surdă în unghiul renal, frecvența micțiunii, simptome constituționale precum febră și scădere în greutate, hematurie și micțiune dureroasă în cistita tuberculoasă.
- Examenul fizic poate evidenția un rinichi palpabil mărit și sensibilitate în unghiul renal.
- Tuberculoza poate implica, de asemenea, prostata, veziculele seminale, canalele deferente și epididimul.

Ancheta

- „Piuria sterilă” este caracteristică. Deși urina conține celule de puroi, nu reușește să crească niciun organism în cultura de rutină.
- Urina trebuie examinată pentru bacili tuberculi. Ar trebui examinate cinci probe consecutive dimineața devreme, deoarece există o excreție intermitentă a bacililor tuberculoși. Alternativ, o colectare de urină de 24 de ore poate fi examinată pentru bacilul acido-resistent (AFB).
- PCR pe probe de urină pentru micobacterii.
- Cultura de urină poate crește bacili tuberculi.
- Radiografia KUB simplă poate arăta calcificare în parenchimul renal și calcificare ureterală.
- IVU poate prezenta un contur neregulat al rinichiului, hidrocalice, deplasarea calicilor adiacente de către abces și o vezică mică contractată (vezică „sistolă sau degetar”).
- Ecografia poate evidenția calice dilatate, hidronefroza, calcifiere și abcese mici.
- Cistoscopia poate evidenția aspectul caracteristic de „găuri de golf” al orificiului ureteral din cauza periureteritei sclerozante.
- Radiografia toracică trebuie efectuată de rutină pentru a exclude tuberculoza pulmonară activă sau anterioară.

Tratament

- Chimioterapia antituberculoasă este similară cu cea pentru tuberculoza pulmonară.
- Tratamentul chirurgical poate fi necesar în anumite cazuri.

Capitolul 17

Boli datorate infectiilor

Q. Definiți pirexia de origine necunoscută (PUO). Discutați pe scurt abordarea dvs. față de un caz de PUO sau febră de origine necunoscută.

Definiție

- Definiția clasică a pirexiei de origine necunoscută (PUO) este o febră de cel puțin 3 săptămâni, cu o creștere zilnică a temperaturii peste 101 °F și care rămâne nediagnosticată după o săptămână de studiu intensiv în spital.
- Cu toate acestea, odată cu disponibilitatea mai multor investigații pe bază de ambulatoriu și apariția mai multor boli de imunodeficiență, a evoluat o nouă clasificare a PUO. Aici, PUO este împărțit în patru tipuri:
 - PUO clasic: Febră cu o durată de cel puțin 3 săptămâni cu temperatură înregistrată mai mult de 101 °F (38,3 °C) de mai multe ori, iar cauza nu este găsită în ciuda a trei vizite în ambulatoriu sau a 3 zile de spitalizare sau a 7 zile de investigații ambulatorie „inteligente”.
 - PUO nosocomial: O temperatură mai mare de 38,3°C (101° F) care se dezvoltă de mai multe ori la un pacient spitalizat care primește îngrijiri acute și la care infecția nu se manifestă sau incubează la internare. De asemenea, este obligatoriu ca cauza febrei să nu fie găsită la 3 zile de investigații, inclusiv cel puțin 2 zile de incubare a culturilor.
 - PUO neutropenic: O temperatură mai mare de 38,3°C (101°F) care se dezvoltă de mai multe ori la un pacient al cărui număr de neutrofile este sub 500/ml sau este de așteptat să scadă la acest nivel în 1 sau 2 zile. Din nou, este obligatoriu și ca cauza febrei să nu fie găsită pe 3 zile de investigații, inclusiv cel puțin 2 zile de incubare a culturilor.
 - PUO asociat HIV: O temperatură mai mare de 38,3°C (101° F) care se dezvoltă de mai multe ori pe o perioadă mai mare de 4 săptămâni pentru pacienții ambulatori sau mai mult de 3 zile pentru pacienții internați cu infecție HIV. De asemenea, este obligatoriu ca cauza febrei să nu fie găsită la 3 zile de investigații, inclusiv cel puțin 2 zile de incubare a culturilor.

Etiologie

- Pacienții cu PUO clasică nu au, de obicei, boli rare, dar suferă de afecțiuni comune cu prezentării atipice.
 - 40% cazuri - Infecții
 - 20% cazuri — Neoplasme (primare sau metastatice)
 - 20% cazuri — Boli ale țesutului conjunctiv
 - 10% cazuri — Tulburări diverse
 - 10% cazuri - nediagnosticate.

Cauze frecvente ale febrei prelungite

• Infecții	Tuberculoză, malarie, tifoidă, endocardită infecțioasă, infecții ale tractului urinar, abcese intrarenale și perinefrice, abcese hepatice piogene și amebiane, abces subfrenic, abces retroperitoneal, boli inflamatorii pelvine, infecție HIV
• Neoplasme	Limfoame, leucemii, tumori maligne gastro-intestinale, tumori metastatice ale ficatului, hipernefrom, mixoame atriale
• Tulburări CT	Lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă, arterita temporală, poliarterita nodosă (PAN)
• Diverse	Febră medicamentoasă (sulfonamide, aminoglicozide, peniciline), tromboembolism pulmonar multiplu, anemii hemolitice, tiroidite, hepatită granulomatoasă, neutropenie ciclică
• Febre psihogenice	Hipertermie obișnuită, febră fictivă, febră fabricată Febră mediteraneană familială (poliserozită)

La pacienții neutropenici, infecțiile includ infecții perianale, aspergiloza și candidemia.

În PUO nosocomială, cauzele includ infecții cu cateter, infecții ale tractului urinar, tromboflebită septică și febră medicamentoasă.

La pacienții cu HIV, tuberculoza și alte infecții sunt frecvente.

- În populația generală o singură patologie este norma, în timp ce la pacienții cu HIV aproximativ 20% au două sau mai multe cauze simultane de PUO.

Abordarea diagnostică a PUO

- Majoritatea pirexiilor de „origine necunoscută” sunt prezentări atipice sau obscure ale unor boli comune, mai degrabă decât datorate unor boli obscure.
- „Nu există niciun substitut pentru a observa pacientul, a vorbi cu el și a se gândi la el”.
- Istoria ar trebui revizuită cu accent deosebit pe istoria familiei, istoria ocupațională și istoria călătoriilor recente.
- Examinarea fizică atentă și repetată este de o importanță crucială. Aceasta ar trebui să includă o examinare detaliată a pielii, fundului optic și ganglionilor limfatici. Inima trebuie examinată pentru sufluri și abdomen pentru mărirea splinei.
- Modelul febrei trebuie documentat cu înregistrarea simultană a pulsului.

Teste de laborator

- Hemoleucograma completă, ESR și examenul frotiu periferic pentru paraziți și celule anormale.
- Examinarea microscopică și cultura urinei.
- Cultura și examinarea scaunului pentru ovule, paraziți și sânge ocult.
- Culturi aerobe și anaerobe ale sângelui.
- Chimie ale sângelui, inclusiv teste ale funcției renale și hepatice.
- Testul Mantoux și testele cutanate fungice.
- Examenul aspirat gastric prin frotiu și cultură pentru bacili tuberculi.
- Teste serologice, inclusiv titru ASO, factor reumatoid, anticorpi antinucleari, titruri de anticorpi virali, test Paul Bunnell și test de aglutinare brucela.
- Examinare radiografică, inclusiv radiografie toracică, seria GI cu bariu, ecocardiografie, ultrasonografie a bărbatilor abdominali și a pelvisului, scanare CT a abdomenului și toracelui și scanări izotopice.
- Biopsie de măduvă osoasă, biopsie hepatică și biopsie ganglionară.
- Scintigrafie cu radionuclizi, inclusiv scintigrafie ⁶⁷citrat de galiu, scintigrafie ¹¹¹leucocite marcate în interior și tomografie cu emisie de pozitroni cu ¹⁸F-fluorodeoxiglucroză (FDG-PET) pentru a detecta stările inflamatorii. PET-ul este, de asemenea, util în diagnosticarea stărilor neoplazice.
- Procedurile chirurgicale de diagnostic precum peritoneoscopia, laparoscopia, bronhoscopia și laparotomia exploratorie pot fi rareori necesare.

Tratament

- Tratamentul cauzelor subiacente depistate în urma investigațiilor.
- Antibiotice empirice cu spectru larg.
- Tratament empiric antitubercular.
- Febra reumatică și boala Still răspund dramatic la aspirina și AINS.
- Arterita temporală și polimialgia reumatică răspund dramatic la glucocorticoizi.

Î. Care sunt metodele serologice în bolile infecțioase?

Q. Descrieți diferite imunotestări.

- Metoda serologică detectează de obicei proteinele, fie că este vorba despre un anticorp sau un antigen în ser.
- Termenul „imunotest” este un termen larg folosit pentru un test biochimic care măsoară concentrația unei substanțe într-un lichid biologic, de obicei ser sau urină, folosind reacția unui anticorp sau anticorpi la antigenul acestuia.

ELISA

- Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) este o tehnică serologică utilizată în principal pentru a detecta prezența unui anticorp sau a unui antigen într-o probă.
- Imunotestul enzimatic (EIA) este un sinonim pentru ELISA.
- Efectuarea unui ELISA implică cel puțin un anticorp cu specificitate pentru un anumit antigen.
- Proba cu o cantitate necunoscută de antigen (sau anticorp) este imobilizată pe un suport solid (de obicei o placă de microtitrare din polistiren), fie nespecific (prin adsorbție la suprafață), fie specific (prin captare de către un alt anticorp specific aceluiași antigen într-un ELISA „sandwich”).
- După ce antigenul este imobilizat, se adaugă anticorpul de detectare, formând un complex cu antigenul. Anticorpul de detectare poate fi legat covalent la o enzimă sau poate fi el însuși detectat de un anticorp secundar care este legat de o enzimă prin bioconjugare.

- Între fiecare etapă, placa este în mod obișnuit spălată cu o soluție de detergent blândă pentru a îndepărta orice proteine sau anticorpi care nu sunt legați în mod specific.
- După etapa finală de spălare, placa este dezvoltată prin adăugarea unui substrat enzimatic pentru a produce un semnal vizibil care indică cantitatea de antigen din probă.

Imunohistochimie

- Imunohistochimie sau IHC se referă la procesul de localizare a proteinelor în celulele unei secțiuni de țesut exploatând principiul anticorpilor care se leagă în mod specific la antigenele din țesuturile biologice. Își ia numele de la rădăcinile „immuno”, cu referire la anticorpii utilizați în procedură și „histo”, adică țesut.
- Culoarea imunohistochimică este utilizată pe scară largă în diagnosticul și tratamentul cancerului, dar este de asemenea utilizată în bolile infecțioase, deoarece mai mulți antigeni ai microorganismelor pot fi detectați în țesuturi.

Imunodifuzie

- Imunodifuzia este un test de diagnostic care implică difuzarea probei care conține anticorpi printr-o substanță cum ar fi agar.

Imunoelectroforeza

- Electroforeza unui amestec de antigen determinat într-un gel de agaroză permite separarea diferitelor proteine de-a lungul lamei de gel și apoi se notează difuzia laterală în gel a unui ser imun sau a unui anticorp monoclonal.
- Dacă unii anticorpi sunt specifici unuia dintre antigeni, precipitarea complexelor antigen-anticorp produce un arc de precipitare.
- Această metodă este foarte utilă pentru a determina numărul de antigene recunoscuți împotriva unui anumit amestec de antigen (de exemplu, extracte brute de parazit).

Î. Care sunt diferitele metode moleculare utilizate în diagnosticarea bolilor infecțioase?

- Cel mai adesea aceste metode sunt folosite pentru a identifica un acid nucleic, fie **ADN**, fie **ARN**.
- În ultimele două decenii, tehnicile de biologie moleculară au fost utilizate pe scară largă în diverse domenii ale bolilor infecțioase. Acestea includ:
 - Epidemiologia bolilor infecțioase (pentru a determina dacă o singură tulpină a unui microbi este responsabilă pentru majoritatea cazurilor dintr-o epidemie).
 - Diagnosticul bolilor infecțioase.
 - Identificarea de noi specii sau organisme.
 - Prevenirea bolilor infecțioase.
- Testele moleculare oferă mai multe avantaje față de testele serologice. Aceștia detectează microbul în locul unui istoric serologic al infecției și sunt de obicei capabili să detecteze prezența unui microbi mult mai devreme în cursul unei infecții. Cu toate acestea, pot apărea rezultate fals pozitive din cauza contaminării probei.
- Mai jos sunt descrise diferite tehnici utilizate în biologia moleculară.

Enzime de restricție și electroforeză pe gel

- ADN-ul poate fi tăiat în mai multe fragmente de către enzimele numite enzime de restricție. Aceste enzime sunt obținute din bacterii.
- Enzimele de restricție recunosc secvențe specifice de ADN și taie ADN-ul dublu catenar numai la aceste locuri.
- În funcție de enzima utilizată, ADN-ul este astfel tăiat în fragmente mici cu reproductibilitate mare.
- Acest ADN frământat poate fi separat în funcție de dimensiunea și încărcarea în fragmente folosind electroforeză pe o matrice de gel.
- ADN-ul este adăugat la un capăt al gelului și curent este aplicat peste el. Micile fragmente de ADN se deplasează spre anod.
- Mărimile fragmentelor pot fi determinate prin rularea fragmentelor de dimensiune cunoscută pe același gel.

Southern Blotting și sonde ADN

- Sonda ADN este o bucată de ADN monocatenar care poate fi marcată cu un izotop radioactiv (^{32}P) sau un semnal fluorescent (biotină și digoxigenin-11-UTP).
- După electroforeză pe un gel, fragmentele de ADN separate sunt transferate pe o hârtie absorbantă.
- O sondă ADN este utilizată pentru a indica dacă un anumit fragment este prezent sau nu în ADN. Sonda ADN se va lega de un ADN complementar (omolog).
- Radioactivitatea este detectată prin tehnică radioactivă, în timp ce fluorescența este detectată de o lampă UV.
- După cum este cunoscută structura sondei, structura catenei complementare de ADN este ușor de identificat.
- Aceasta este baza Southern blot (după EM Southern care a descris procedura mai întâi).

Micromatrice ADN

- Este inversul sondelor ADN în care ADN-ul cunoscut (oligonucleotide mari sau ADN complementar) este imobilizat pe o lamă de sticlă și ADN-ul necunoscut este marcat pentru a face o sondă.
- O microarray este așa-numită deoarece poate cuprinde 20.000 sau mai multe ADN-uri diferite cunoscute, fiecare ADN fiind reperat pe lame de sticlă pentru a forma matricea.

Northern Blotting

- Este similar cu procedura Southern blot, cu excepția faptului că aici sunt folosite fragmente de ARN în loc de fragmente de ADN (northern nu este numele unei persoane).

Western Blotting

- Este folosit pentru a elimina proteinele (din nou, western nu este numele unui om de știință).

Clonarea ADN-ului

- Un anumit ADN de interes a cărui structură este cunoscută, poate fi inserat într-un virus inactiv care este utilizat ca vector.
- Fragmentul de ADN poate fi, de asemenea, legat de o plasmidă.
- Taierea și îmbinarea se fac prin endonucleaze de restricție și, respectiv, ligaze.
- Când vectorul este introdus într-un alt organism, de exemplu *E. coli*, și cultivat într-un mediu adecvat, replicarea bacteriilor are ca rezultat multiple copii sau clone ale secvenței de ADN inserată.
- Bacteriile care au preluat cu succes plasmida recombinantă pot fi selectate, dacă plasmida poartă, de asemenea, o genă de rezistență la antibiotice și cultura se face în prezența acelui antibiotic particular.
- Insulina a fost preparată în cantități mari folosind această metodă.

Reacția în lanț a polimerazei (PCR)

- Este o metodă de a amplifica o cantitate mică de ADN în câteva ore.
- ADN-ul dublu catenar este denaturat prin căldură în ADN monocatenar.
- Primerii ADN de interes sunt adăugați împreună cu cele patru deoxinucleotide bazice și soluția este răcită. Acest lucru are ca rezultat legarea sondelor **ADN** de ADN-ul lor țintă.
- **ADN** polimeraza este utilizată pentru a extinde primerii în direcții opuse folosind ADN-ul țintă ca șablon.
- Acest ciclu se repetă de mai multe ori, ceea ce are ca rezultat producerea a milioane de copii ale **ADN-ului original**.
- Folosit în laboratoarele de cercetare medicală și biologică pentru o varietate de sarcini, cum ar fi secvențierea genelor, diagnosticarea bolilor ereditare, identificarea amprentelor genetice (utilizate în criminalistică și teste de paternitate), detectarea și diagnosticarea bolilor infecțioase și crearea de organisme transgenice.
- În PCR cu transcriptază inversă (RT-PCR), ARN-ul din probă este convertit în ADN folosind o polimerază de transcriptază inversă retrovirus, iar ADN-ul este amplificat prin PCR.
- În PCR în timp real, rata de amplificare a ADN-ului este monitorizată ca o indicație a concentrației inițiale a probei de ADN.

Î. Discutați despre terapia timpurie orientată către un obiectiv pentru sepsis sever și șoc septic.

- Viteza și caracterul adecvat al terapiei administrate în primele ore după sepsis sever sau șoc septic pot influența rezultatul. Surviving Sepsis Campaign este un efort internațional de creștere a gradului de conștientizare și de îmbunătățire a rezultatelor în sepsis sever.
- A fost susținută o terapie precocă, direcționată de Mi, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu sepsis sever și șoc.
- Sindromul de detresă respiratorie acută (**ARDS**) se dezvoltă adesea la acești pacienți și necesită un tratament adecvat.

Resuscitare inițială și controlul infecțiilor (primele 3-6 ore)

Resuscitare

- Resuscitarea trebuie începută imediat ce hipoperfuzia este recunoscută (hipotensiune arterială sau lactat seric > 4 mmol/L) și nu trebuie amânată până la internarea la UTI.
- În primele 6 ore de resuscitare, obiectivele resuscitării inițiale includ toate următoarele:
 - CVP 8-12 mmHg (>12 mmHg la pacienții ventilați mecanic)
 - Tensiunea arterială medie ≥ 65 mmHg
 - Debit de urină $> 0,5$ ml/kg/oră
 - Saturație de oxigen venoasă centrală $> 70\%$ sau oxigen venos mixt $\geq 65\%$
- Dacă ținta de saturație venoasă în oxigen nu este atinsă:
 - Luați în considerare mai mult lichid
 - Transfuzăți celule roșii din sânge la hematocrit de $>30\%$ și/sau

- Începeți perfuzia de dobutamina, maxim 20 μ g/kg/min.

Terapia cu fluide

- Se administrează cristaloizi sau coloizi pentru resuscitare.
- Dați provocări cu lichide de 30 ml/Kg de cristaloizi pentru hipotensiune sau lactat > 4 mmol/L timp de 30 de minute.
- Rata de administrare a lichidului trebuie redusă dacă presiunea de umplere cardiacă crește fără ameliorarea hemodinamică concomitentă.

Diagnostic

- Obțineți culturi adecvate înainte de a începe tratamentul cu antibiotice.
- Obțineți două sau mai multe hemoculturi (una sau mai multe hemoculturi ar trebui să fie percutanate; câte o hemocultură de la fiecare dispozitiv de acces vascular la locul lui 2:48 ore).
- Cultivați alte locuri conform indicațiilor clinice.
- Efectuați cu promptitudine studii imagistice pentru a confirma și a identifica orice sursă de infecție.

Terapia cu antibiotice

- Începeți administrarea de antibiotice intravenoase cât mai devreme posibil { și întotdeauna în prima oră de la recunoașterea sepsisului sever și a șocului septic.
- Antibiotice cu spectru larg activ împotriva agenților probabili să fie începute.
- Reevaluați zilnic regimul antimicrobian pentru a optimiza eficacitatea pentru a preveni rezistența și pentru a evita toxicitatea.
- Luați în considerare terapia combinată dacă se suspectează infecția cu *Pseudomonas*.
- Luați în considerare terapia empirică la pacienții neutropenici.
- Se administrează terapia combinată timp de 3-5 zile și se diminuează după rapoartele de cultură/sensibilități.
- Durata terapiei este de obicei limitată la 7-10 zile mai mult dacă răspunsul este lent sau există focare de infecție imposibil de drenat sau deficiențe imunologice.
- Opriti terapia antimicrobiană dacă se constată că cauza nu este infecțioasă.

Identificarea și controlul sursei

- Un loc anatomic specific de infecție trebuie stabilit cât mai repede posibil în primele 6 ore de la prezentare.
- Evaluați pacientul pentru un focar de infecție care poate fi aplicat măsurilor de control al sursei (de exemplu, drenajul abscesului și debridarea țesuturilor).
- Implementați măsurile de control al sursei cât mai curând posibil după resuscitarea inițială cu succes.
- Îndepărtați dispozitivele de acces intravascular dacă sunt potențial infectate.

Vasopresoare

- Menține presiunea arterială medie (MAP) 2:65 mmHg.
- Noradrenalina este, în general, administrată ca vasopresoare inițiale de elecție.
- Dopamina ca agent vasopresor alternativ la norepinefrina, poate fi utilizată numai la pacienți foarte selecționați (de exemplu, pacienți cu risc scăzut de tahiaritmie și bradicardie absolută sau relativă)
- Epinefrina, fenilefrina sau vasopresina nu trebuie administrate ca vasopresor inițial în șoc septic. Vasopresină 0,03 unități/minut poate fi adăugată ulterior la norepinefrină.
- Utilizați epinefrina ca prim agent alternativ în șoc septic atunci când tensiunea arterială răspunde slab la norepinefrină sau dopamină.
- Nu utilizați dopamină în doză mică pentru protecție renală.
- La pacienții care necesită vasopresoare, introduceți un cateter arterial cât mai curând posibil.

Terapia Inotropică

- Utilizați dobut ami ne la pacienții cu disfuncție miocardică, susținută de presiuni de umplere cardiace crescute și debit cardiac scăzut.
- Nu creșteți indicele cardiac până la niveluri supranormale predeterminate.

Steroizi

- Luați în considerare administrarea de hidrocortizon intravenos pentru șoc septic la adulți atunci când hipotensiunea răspunde slab la o reluare adecvată a fluidelor și la vasopresoare.
- Testul de stimulare cu ACTH nu este recomandat pentru a identifica subgrupul de adulți cu șoc septic care ar trebui să

primească hidrocortizon.

- Hidrocortizonul este preferat dexametazonei.
- Terapia cu steroizi poate fi înărcată odată ce vasopresoarele nu mai sunt necesare.
- Doza de hidrocortizon trebuie să fie de ≈ 5300 mg/zi sub formă de perfuzie continuă și nu în doze repetate.
- Nu utilizați corticosteroizi pentru a trata sepsisul în absența șocului decât dacă istoricul endocrin sau corticosteroizi al pacientului o justifică.

C activată umană recombinantă

- În prezent, rhAPC NU este recomandat la pacienții cu disfuncție de organ indusă de sepsis.

Alte tratamente de susținere**Administrarea produselor sanguine**

- Dați celele roșii din sânge atunci când hemoglobina scade la $<7,0$ g/dL pentru a viza o hemoglobină de 7,0-9,0 g/dL la adulți. Un nivel mai ridicat al hemoglobinei poate fi necesar în circumstanțe speciale (de exemplu, ischemie miocardică, hipoxemie severă, hemoragie acută, boală cardiacă cianotică sau acidoză lactică).
- Nu utilizați eritropoietina pentru a trata anemia asociată cu sepsis.
- Nu utilizați plasmă proaspătă congelată pentru a corecta legăturile anormale de coagulare de laborator decât dacă există sângerare sau proceduri invazive planificate.
- Nu utilizați terapie cu antitrombină.
- Se administrează trombocite atunci când:
 - Numărul de trombocite este de $10,000/\text{mm}^3$, indiferent de sângerare.
 - Numărul de trombocite este de $10.000\text{-}20.000/\text{mm}^3$ și există sângerare semnificativă.
 - Pentru intervenții chirurgicale sau proceduri invazive sunt necesare un număr mai mare de trombocite ($>50.000/\text{mm}^3$).

Ventilația mecanică a SDRA indusă de sepsis

- Tintiți un volum curent de 6 ml/kg la pacienții cu SDRA.
- Țintește o presiune de platou limită superioară inițială::530 cm H₂O.
- Permite PaCO₂ să crească peste normal, dacă este necesar, pentru a minimiza presiunile pe platou și volumele de maree.
- Setați o presiune pozitivă la finalul expirației pentru a evita colapsul pulmonar extins la expirarea finală.
- Luați în considerare utilizarea poziției predispuse pentru pacienții cu SDRA care necesită niveluri potențial dăunătoare de FiO₂ sau presiune de platou, cu condiția ca aceștia să nu fie expuși riscului de schimbări de poziție.
- Mențineți pacienții ventilați mecanic într-o poziție semiînclinată (capul patului ridicat la 45°), dacă nu este contraindicat.
- Nu utilizați un cateter de arteră pulmonară pentru monitorizarea de rutină a pacienților cu **SDRA**.
- Utilizați o strategie conservatoare a fluidelor pentru pacienții cu AD D S stabil, care nu prezintă dovezi de hipoperfuzie tisulară.

Sedare, analgezie și blocaj neuromuscular în sepsis

- Utilizați fie sedare intermitentă în bolus, fie sedare cu perfuzie continuă, cu întreruperi zilnice/luminare pentru a produce trezirea.
- Evitați blocanții neuromusculari acolo unde este posibil.

Controlul glucozei

- Utilizați insulină intravenoasă pentru a controla hiperglicemia la pacienții cu sepsis sever după stabilizare în UTI.
- Urmăriți să mențineți glicemia la 80 mg/dL.
- Furnizați o sursă de calorii de glucoză și monitorizați valorile glicemiei la fiecare 1-2 ore (4 ore când este stabil) la pacienții cărora li se administrează insulină intravenoasă.

Înlocuire renală

- Hemodializa intermitentă și hemofiltrarea veno-venoasă continuă (**CVVH**) sunt considerate echivalente.
- CVVH** oferă un management mai ușor la pacienții instabili hemodinamic.

Terapia cu bicarbonat

- Nu utilizați terapia cu bicarbonat în scopul îmbunătățirii hemodinamicii sau al reducerii cerințelor vasopresoare atunci când tratați acidoza lactică indusă de hipoperfuzie cu pH $> 7,15$.

Profilaxia trombozei venoase profunde

- Utilizați fie heparină nefracționată, fie heparină cu greutate moleculară mică, dacă nu este contraindicat.
- Utilizați un dispozitiv profilactic mecanic, cum ar fi ciorapi compresivi sau un dispozitiv de compresie intermitentă atunci când heparina este contraindicată.
- Utilizați o combinație de terapie farmacologică și mecanică pentru pacienții care prezintă un risc foarte mare de tromboză venoasă profundă.

Profilaxia ulcerului de stres

- Asigurați profilaxia ulcerului de stres folosind H_2 blocant sau inhibitor al pompei de protoni la pacienții cu risc crescut de sângerare gastrointestinală (de exemplu, coagulopatie, ventilație mecanică timp de cel puțin 48 de ore). Beneficiile prevenirii sângerării gastro-intestinale superioare trebuie cântărite în raport cu potențialul de dezvoltare a pneumoniei dobândite prin ventilator.

Decontaminare orală

- Gluconatul de clorhexidină orală să fie utilizat ca formă de decontaminare orofaringiană pentru a reduce riscul de pneumonie asociată ventilatorului la pacienții cu terapie intensivă.

Terapii experimentale

- Terapiile experimentale includ utilizarea de medicamente antiinflamatoare, terapia cu antiendotoxine și terapia cu anticitokine.

Pachetele de îngrijire a campaniei de supraviețuire a sepsisului**To be completed within 3 hours:**

- Measure lactate level
- Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
- Administer broad spectrum antibiotics
- Administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate > 4 mmol/L

To be completed within 6 hours:

- Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (**MAP**) ≥ 65 mmHg
- In the event of persistent arterial hypotension despite volume resuscitation (septic shock) or initial lactate > 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - Measure central venous pressure (CVP)*
 - Measure central venous oxygen saturation (ScvO₂)*

Țintele pentru resuscitarea cantitativă incluse în ghid sunt CVP de ≥ 8 mm Hg, ScvO₂ de $\geq 70\%$ și normalizarea lactatului. Remăsura lactatului dacă lactatul inițial a fost ridicat

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, complicațiile și prevenirea rujeolei (rubeola).

- Rujeola este cauzată de o infecție cu paramixovirus (virus ARN).
- Modul de răspândire este prin infecția cu picături.
- Perioada de incubație este de aproximativ 10 zile.
- Perioada de infectare este de la 4 zile înainte și la 2 zile după debutul erupției cutanate. Persoanele cu imunitate compromisă pot continua să elimine virusul pe toată durata bolii.

Caracteristici clinice**Etapa catarală**

- Pacientul este foarte infectios în această etapă.
- Debut febril cu catar nazal, strănut, roșeață conjunctivală, lăcrimare a ochilor, fotofobie, conjunctivită, stare de rău, iritabilitate și tuse.

Petele lui Koplik

- Petele Koplik sunt leziuni mici, roșii și neregulate pe mucoasa bucală cu centri alb-albastru (enantem). Apar cu 1-2 zile înainte de apariția erupției maculopapulare și dispar la 1-2 zile după apariția erupției. Se văd cel mai bine la deschiderea ductului parotidian (dintele molar 2 superior). Leziunile constau în formarea veziculelor și necroză epitelială.

Stadiul exantematic

- Erupțiile cutanate roșii și maculopapulare sunt observate mai întâi pe spatele urechilor și pe frunte, apoi se răspândesc în jos pe față, gât, trunchi și picioare. Erupția poate avea și unele peteșii
- Starea de rău și febra scad pe măsură ce erupția se estompează, ceea ce durează 4-5 zile.

Complicații

Bronșiolită, bronșită

Pneumonie interstițială cu celule gigantice Bronhopneumonie, pneumonie bacteriană Conjunctivită, keratită, ulcere corneene

Panencefalită sclerozantă subacută (SSPE)

Myocarditis

Hepatitis

Enteritis

Acute glomerulonephritis

Thrombocytopenia

- Complicațiile SNC pot apărea precoce (encefalită acută post-infecțioasă rujeolă) sau după ani de persistență virală (- panencefalită sclerozantă subacută).
- Semnele și simptomele SSPE apar în medie la 7 ani după infecția inițială și includ modificări de personalitate, convulsii mioclonice și tulburări motorii urmate de comă și deces.

Tratament

- Este de susținere și include antipiretice, lichide și tratamentul suprainfecțiilor bacteriene.
- Administrarea vitaminei A copiilor cu rujeolă poate reduce morbiditatea și mortalitatea.
- În SSPE, utilizarea ribavirinei și a interferonului-a intraventricular poate prelungi cursul bolii.

Prevenirea

- Imunizare pasivă: Imunoglobulina umană normală poate fi administrată intramuscular. Indicațiile pentru imunizarea pasivă sunt prezentate mai jos.
 - Contacte sub 12 luni
 - Copii debili, în special cei cu o boală malignă.
 - Femele gravide
 - Pacienții cu tuberculoză activă
 - Pacienții cu imunodeficiență și cei cu boli maligne
- Imunizare activă: Virusul rujeolic viu atenuat se administrează sub formă de injecție subcutanată. Această vaccinare poate oferi protecție timp de cel puțin 15 ani. Poate fi administrat concomitent cu vaccinul rubeolic și oreion (vaccin ROR). Vaccinarea în 72 de ore de la expunere este intervenția de elecție pentru persoanele susceptibile cu vârsta mai mare de 12 luni. Vaccinarea împotriva rujeolei este contraindicată în:
 - Femele gravide
 - Pacienți cu tuberculoză netratată
 - Pacienți cu leucemii și limfoame
 - Im pacienți necompromisați (copiii cu infecție HIV asimptomatică pot primi vaccin).

Î. Dă o scurtă descriere a rubeolei (rujeola germană, „rujeola de 3 zile”), a sindromului de rubeolă extinsă și a rubeolei congenitale sau a sindromului de rubeolă.

- Rubeola este cauzată de o infecție cu togavirus.
- Modul de răspândire este prin infecția cu picături.
- Perioada de incubație este de aproximativ 18 zile.
- Stadiul prodromal sau cataral se caracterizează prin stare de rău, cefalee, febră, conjunctivită ușoară și limfadenopatie (suboccipitală).
- Stadiul exantematic este caracterizat prin erupții maculare roz care apar mai întâi în spatele urechilor și pe frunte, apoi se răspândesc în jos spre trunchi și extremități. Erupțiile cutanate durează de obicei 3 zile. Deși distribuția erupției cutanate cu rubeolă este asemănătoare cu cea a rujeolei, răspândirea este mult mai rapidă și erupția nu se întunecă și nu se unește. Se poate observa un enantm pe palatul moale (pete Forchheimer).
- Pot exista poliartrita asociată și limfadenopatii generalizate care pot persista timp de 2 săptămâni.
- Complicațiile importante includ encefalita post-infecțioasă, trombocitopenia, avortul spontan și sindromul rubeolic congenital.

Rubeola congenitală sau sindromul rubeolei

- Rubeola congenitală rezultă din transmiterea transplacentară a virusului la făt de la o mamă infectată. Cel mai mare risc este în primul trimestru de sarcină.

Malformații congenitale asociate cu sindromul rubeolei

- | | |
|---------------------------------------|---|
| • Boli cardiace congenitale pulmonară | Ductus arteriosus patent, defect septal ventricular, stenoză |
| • Boli oftalmice | Încețoșarea corneei, cataractă, corioretinită, microftalmie, orbire |
| • Surditate | |
| • Retardare mintală | |
| • Microcefalie | |

Sindromul rubeolic extins

- Sindromul rubeolic extins include, în plus, următoarele manifestări:
 - Hepatosplenomegalie

- Purpura trombocitopenică
- Întârzierea creșterii intrauterine
- Miocardită
- Pneumonie interstițială
- Imunodeficiență umorală și celulară.

Prevenirea

- Imunizarea activă se poate face cu vaccinul rubeolic. Acesta este un vaccin viu atenuat.
- Scopul vaccinării este de a scădea frecvența infecției în populație și, astfel, de a scădea șansele ca femelele gravide susceptibile să fie expuse la infecție.
- Ar trebui administrat tuturor copiilor la vârsta de 15 luni împreună cu vaccinul pentru oreion și rujeolă (**vaccin ROR**). O a doua doză se administrează femeilor tinere cu vârsta cuprinsă între 11-13 ani. Femelelor seronegative aflate la vârsta fertilă ar trebui să li se ofere vaccinul.
- Vaccinul împotriva rubeolei nu trebuie administrat niciodată femeilor gravide sau celor care pot rămâne gravide în decurs de 3 luni de la imunizare, din cauza riscului ridicat de afectare fetală indusă de virusul vaccin. De asemenea, este contraindicat la pacienții cu imunodeficiență și la cei care iau medicamente imunosupresoare.

Q. Discutați despre manifestările clinice, complicațiile și prevenirea oreionului.

- Oreionul este cauzat de un paramixovirus.
- Modul de răspândire este prin infecția cu picături.
- Perioada de incubație este de aproximativ 15-20 de zile.

Caracteristici clinice

- Simptomele prodromale constau în stare de rău, anorexie, febră și sensibilitate la unghiul maxilarului. Aceasta este urmată de parotită tipică. Parotita este bilaterală în două treimi din cazuri și rămâne limitată la o parte în restul cazurilor. Principalele plângeri sunt dificultăți de a mânca, de a înghiți și de a vorbi.

Complicații

- Epididimo-orhită, ooforită
- Pancreatită
- Encefalomielita, meningita oreionului
- Miocardita oreionului
- Purpura trombocitopenică.

Prevenirea

- Vaccinul pentru oreion se administrează la vârsta de 15 luni împreună cu vaccinurile împotriva rujeolei și rubeolei (vaccinul ROR).

Î. Care sunt virusurile herpetice comune care infectează oamenii? Enumerați bolile cauzate de acestea.

- Există opt virusuri herpes care infectează oamenii. Acestea au ADN dublu catenar. Virușii și bolile cauzate de aceștia sunt informați în caseta de informații.

Boli virale

<ul style="list-style-type: none"> • Virusul herpes simplex • Tip 1 • Tip 2 • Citomegalovirus • Virusul Epstein-Barr (EBV) • Virusul varicelo-zosterian • Virusul herpesului uman 6 • Virusul herpesului uman 7 • Virusul herpetic uman 8 	<p>Herpes labial, keratoconjunctivită, ulcer corneean dendritic, infecții ale spațiului pulpar (whitlows), encefalită cu afectare a lobului temporal, herpes genital (40%), pneumonită, traheobronșită, stomatită ulceroasă, esofagită ”.</p> <p>Herpes genital (60%), infecții neonatale</p> <p>Infecții congenitale (întârzierea creșterii intrauterine), infecții perinatale, infecții la pacienții imunocompromiși (pneumonită, retinită)</p> <p>Mononucleoza infecțioasă, limfom Burkitt, carcinom nazofaringian, leucoplazie păroasă la pacienții cu SIDA</p> <p>Varicela herpes-zoster (zona zoster)</p> <p>Exantem subitum (a șasea boală)</p> <p>Exantem subitum (a șasea boală)</p> <p>Sarcomul Kaposi, boala Castleman multicentrică</p>
--	---

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile, complicațiile și tratamentul mononucleozei infecțioase (febră glandulară).

Etiologie

- Cauzat de EBV, un virus herpes care infectează și se reproduce în limfocitele B și celulele epiteliale orofaringiene. Transmiterea se face în mare parte prin contact salivar, de exemplu prin sărut.
- Incidenta maxima în 14-16 ani pentru femeile tinere și 16-18 ani pentru bărbații tineri.
- Perioada de incubație este de 7-10 zile.
- Infecția subclinică este foarte frecventă.

Caracteristici clinice

- Simptome constituționale, în special febră.
- Faringită și amigdalită severă.
- Limfadenopatie (în special mărirea ganglionilor limfatici cervicali posteriori, dar uneori generalizată) și splenomegalie hepatică.
- Eruptii cutanate petehiale la nivelul gurii.
- Eruptie cutanată maculopapulară.
- Ampicilina sau amoxicilina induce erupții maculopapulare la peste 90% dintre pacienți.

Investigații

- Limfocitoză din sângele periferic cu limfocite atipice (>20%).
- Creșterea enzimelor hepatice.
- Anticorpii heterofili circulanți sunt direcționați împotriva antigenelor virale care reacționează încrucișat cu antigenele găsite pe globulele roșii de oaie și cal. Testele de anticorpi heterofili sunt negative la 25% dintre pacienți în prima săptămână de infecție și la 5-10% în timpul sau după a doua săptămână. Poate fi detectat prin:
 - Test monospot pozitiv (test de screening rapid) - celulele roșii de cal se aglutinează la expunerea la anticorpi heterofili.
 - Test Paul Bunnell pozitiv - globulele roșii de oaie se aglutinează în prezența anticorpilor heterofili.
- Testele serologice virale specifice pentru EBV pot fi pozitive.
 - anticorpi IgM antivirali capsidă
 - Anticorpi la antigenul precoce al EBV
 - Proteinele antigenului nuclear EBV.

Complicații

- Sindromul de oboseală cronică
- Anemia hemolitică și trombocitopenie
- Anemie aplastică, purpură trombotică trombocitopenică sau sindrom hemolitic-uremic și coagulare intravasculară diseminată (CID)
- Glomerulonefrită, nefrită interstițială
- hepatită
- Miocardită, pericardită
- Ruptura splenică
- Complicații neurologice, de exemplu meningoencefalită, mielită transversală și sindrom Guillain-Barre (GB)
- Obstrucția căilor respiratorii din cauza edemului faringian sever.

Tratament

- Mononucleoza infecțioasă este de obicei o boală autolimitată care nu necesită tratament specific.
- Tratamentul simptomatic include repaus, acetaminofen etc.
- Corticosteroizii sunt indicați în anumite complicații specifice (meningită, encefalită, hemoliză severă și edem faringian sever).

Q. Discutați despre manifestările clinice, complicațiile și managementul varicelei.

- Varicela este cauzată de infecția primară cu virusul varicelo-zosterian, cunoscut și sub numele de virusul herpesului uman 3. Virusul infecției primare rămâne latent; ulterior, reactivarea dă naștere herpesului zoster.
- Modul de transmitere este prin infecția cu picături din tractul respirator superior sau din scurgerea prin leziuni rupte pe piele.
- Perioada de incubație este de aproximativ 14-21 de zile.
- Boala este contagioasă până când pustulele dispar.

Caracteristici clinice

- Eruptia caracteristică apare mai întâi pe trunchi în a 2-a zi de boală și apoi pe față și în final pe membre. Leziunile sunt maxime pe trunchi și minime la periferia membrelor.
- Leziunile caracteristice apar ca macule și progresează spre papule, vezicule și pustule. Leziunile se usucă în cele din urmă formând cruste.
- Leziunile apar în culturi astfel încât leziunile în toate stadiile de dezvoltare sunt văzute în orice zonă în același timp.
- Febra de grad scăzut este adesea prezentă.
- La pacienții imunodeprimați leziunile sunt hemoragice și sunt numeroase. Diseminarea către alte organe este destul de frecventă.

Complicații

- | | |
|-----------------------|--|
| • Myocarditis | • Meningita |
| • Hepatitis | • Glomerulonefrită acută |
| • Corneal lesions | • Pneumonie interstițială |
| • Bleeding diathesis | • Artrita, osteomielita |
| • Perinatal varicella | • Varicela congenitală |
| • Cerebellar ataxia | • Sindromul Reye cu utilizarea aspirinei |

Diagnostic

- În principal clinice.
- Un frotiu Tzanck de lichid vezicular demonstrează celule gigantice multinucleate și celule epiteliale cu corpi de incluziune intranuclear eozinofili.
- Izolarea virusului prin cultura de lichid vezicular.
- Testul de imunofluorescență directă pentru a detecta virusul este mai ușor decât cultura.
- PCR este de a identifica gena virală.

management

- Nu este necesar niciun tratament în majoritatea cazurilor.
- Tratamentul simptomatic include antihistaminice și loțiune locală de calamină.
- Aciclovirul (15 mg/kg de cinci ori pe zi timp de 7 zile) poate fi utilizat la adulți sau la pacienții imunodeprimați. Reduce complicațiile varicelei, mai ales dacă este administrat în 24 de ore. La pacienții imunocompromiși, aciclovirul se administrează în general intravenos. Alte medicamente care pot fi utilizate includ valaciclovir (1000 mg TID) și famciclovir (500 mg TID).
- La copiii sănătoși, utilizarea agenților antivirali poate reduce durata bolii atunci când sunt administrate în decurs de 24 de ore de la simptome. Cu toate acestea, deoarece boala este în general autolimitată și simptomele pot fi controlate și reduse cu terapie de susținere, antiviralele nu sunt adesea administrate copiilor decât dacă sunt imunocompromiși sau sub terapie cu salicilat pe termen lung, atunci când sindromul Reye se poate dezvolta.
- Infecția bacteriană secundară este tratată cu antibiotice antiseptice locale sau sistemice precum cloxacilina.

Profilaxie

- Un vaccin viu atenuat este disponibil pentru prevenirea varicelei la copiii și adulții imunocompetenți care prezintă un risc ridicat de infecție. Nu trebuie administrat femeilor însărcinate sau imunodeprimați.
- Profilaxia pasivă folosind imunoglobuline zoster (ZIG) sau imunoglobuline varicelo-zoster (VZIG) poate fi administrată persoanelor imunodeprimare sau femeilor însărcinate cu antecedente de expunere semnificativă în ultimele 96 de ore. De asemenea, trebuie administrat profilactic unui sugar a cărui mamă dezvoltă varicelă cu până la 7 zile înainte de naștere sau dacă mama dezvoltă varicelă până la 28 de zile după naștere.

Î. Discuțați pe scurt despre papilomavirusurile umane.

- Papilomavirusurile umane (HPV) sunt virusuri tumorale cu ADN dublu catenar cu tropism puternic față de celulele epiteliale scuamoase stratificate ale pielii și membranelor mucoase.
- Nu provoacă viremie sau moartea celulelor epiteliale infectate.
- Cel mai frecvent provoacă papiloame benigne și veruci.
- Unele tipuri de HPV sunt oncogene care pot provoca tumori anogenitale.
- HPV genital este împărțit în tipuri cu risc ridicat și tipuri cu risc scăzut - tipurile genitale cu risc ridicat sunt asociate cu neoplazii intraepiteliale care se pot dezvolta în carcinoame invazive; tipurile genitale cu risc scăzut sunt responsabile pentru condiloamele acuminate și displaziile cervicale de grad scăzut, cu risc scăzut de dezvoltare a carcinomului invaziv.

- Infecția apare de obicei prin contact direct cu pielea sau mucoasele. Autoinocularea este un alt mijloc de răspândire a infecției cu HPV. Infecțiile anogenitale cu HPV se transmit de obicei pe cale sexuală și sunt adesea detectate în mai multe locuri simultan (infecție multifocală).
- Cel mai important factor de risc în transmiterea HPV genital este numărul de parteneri sexuali.
- Perioada de incubație pentru infecția genitală cu HPV variază de la săptămâni la luni.
- Majoritatea infecțiilor sunt subclinice. În plus, 80% din infecție se rezolvă spontan în 12 luni.

Boli produse de HPV

• Verrucae plantaris	De obicei implică mâinile și picioarele (verrucae palmares, verrucae plantaris) Pielea colorată Papule plate sau în formă de cupolă Suprafață rugoasă și hiperkeratozică De obicei asimptomatic; cu toate acestea, la locurile de presiune, creșterea endofitică poate fi foarte dureroasă
• Verrucae planae	Papule plate, roșiatice sau de culoarea pielii implică în principal fața, mâinile sau antebrațele distale
• Negi periungual	
• Cancerele de piele (carcinom cu celule scuamoase și carcinom bazocelular)	Prezent la pliul unghiei; adesea dureroasă Poate acționa sinergic cu lumina ultravioletă
• Condiloame acuminate	De obicei, nu este cauzată de HPV cu risc ridicat Cauzat de HPV cu risc scăzut Poate apărea pe organele genitale externe sau interne, perianal, în canalul anal, perineu Papiloame exofitice multiple, plate sau ridicate Pot fi pediculate sau late De obicei autolimitate
• Tumori maligne anogenitale <ul style="list-style-type: none"> • neoplasme intraepiteliale • Carcinom penian • Carcinom cervical 	Cauzat de HPV cu risc ridicat Poate implica colul uterin, vulva, vaginul, anusul și penisul HPV cauzează aproximativ 70% din toate carcinoamele cervicale Carcinomul cu celule scuamoase mai frecvent
• Altele <ul style="list-style-type: none"> • Leziuni bucale • Cancerele capului și gâtului 	Poate fi asimptomatică sau poate provoca papilom De obicei implică orofaringe, amigdale, baza limbii și palatul

Diagnostic

- Pe baza prezentării clinice.
- Poate necesita biopsie pentru a confirma displazia sau carcinomul.
- Acid acetic: Infecțiile subclinice cu HPV pot fi vizualizate după aplicarea acidului acetic 3-5% cu un tampon de bumbac; albirea leziunilor HPV-pozitive apare în 5 minute.
- Evaluare endoscopică (colposcopie și proctoscopie) pentru vizualizarea condilomului, displaziei și carcinoamelor.
- Metode moleculare pentru detectarea ADN-ului viral (de exemplu, testul ADN de captură hibridă 2). ■
- PCR pentru a detecta ADN-ul viral.

Terapie

- Nu este disponibil niciun agent antiviral specific.
- Verruce
 - Keratoliza: După îndepărtarea mecanică a masei cu un cuțit ascuțit, verucile se dizolvă sub aplicarea acidului salicilic: acid lactic: colodion (1:1:4). Vaseline este aplicată pe pielea din jur pentru a o proteja de corозиunea chimică.
 - Crioterapia: Crioterapia cu azot lichid este folosită pentru a îngheța negii.
- Negi anogenitali
 - Podofilotoxina: produce moartea celulelor infectate. Se aplică de două ori pe zi timp de 3 zile consecutive în cicluri de câteva săptămâni. Un avantaj al acestui tratament este că pacienții îl pot efectua acasă. Reacții adverse sistemice grave

- pot apărea dacă este aplicat pe suprafețe mai mari și absorbit sistemic. Utilizarea în timpul sarcinii este contraindicată.
- Imiquimod: Imiquimod induce producerea de citokine antivirale, cum ar fi interferonul și factorul de necroză tumorală alfa. O cremă de 5% se aplică de trei ori pe săptămână timp de până la 4 luni.
- Ablația prin intervenție chirurgicală, laser și electrocauterizare.
- Crioterapia cu azot lichid.
- Acid tricloracetic: Aplicarea locală a 50-90% acid tricloracetic duce la coagularea proteinei celulare cu moartea celulară ulterioară.
- 5-Fluorouracil aplicat sub formă de cremă.

Vaccinuri H PV

- După administrarea parenterală, sunt induse titruri mari de anticorpi care pot neutraliza virusurile infecțioase.
- Două vaccinuri HPV disponibile în comerț: vaccin cvadivalent și vaccin bivalent.
- Poate preveni aproximativ 70% din displaziile cervicale.

Î. Cum clasificăți arbovirusurile? Enumerați sindroamele clinice majore cauzate de arbovirusuri.

- Arbovirusurile sunt virusuri care sunt menținute în natură prin transmitere biologică între gazde vertebrale susceptibile de către artropodele hematofage (boli transmise de artropode). Ele se înmulțesc și produc viremie la vertebrate, se înmulțesc în țesuturile artropodelor și sunt transmise noilor vertebrate prin mușcătura de artropode după o perioadă de incubație extrinsecă.
- Arbovirusurile aparțin mai multor familii. Familiile importante și bolile cauzate sunt enumerate mai jos.

Familial	Boli comune
• Arenaviridae	Coriomeningita limfocitara Febra Lassa
• Bunyaviridae	Encefalita din California Febra nisipului Febra hemoragică Congo Febra Hantaan (HERS)
• Filoviridae	boala Marbola boala Ebola
• Flaviviridae	Febra galbena Febra dengue Encefalita japoneză Boala pădurii Kyasanur (KFD) Encefalită West Nile Encefalita St. Louis
• Togaviridae	boala Sindbis Boala Chikungunya Encefalita ecvină de est Encefalita ecvină de vest

Sindroame clinice majore

- Pe baza simptomelor majore produse de un arbovirus, sindroamele clinice majore sunt enumerate mai jos.

Febra, artralgie, mialgie, sindrom erupție cutanată

- Chikungunya
- Febra nisipului
- Febra dengue
- Coriomeningita limfocitara.

Encefalită/Meningită aseptică

- Encefalita ecvină estică
- Encefalita ecvină occidentală
- Encefalita japoneză.

Febră hemoragică

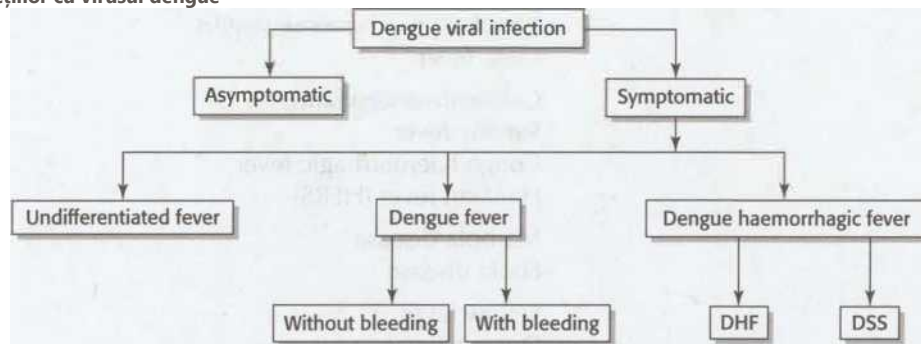
- Febra galbena
- boala pădurii Kyasanur (KFD)
- Febra hemoragică dengue (DHF) și sindromul de soc dengue (DSS)
- Febră hemoragică cu sindrom renal (HFRS).

Q. Descrieți febra dengue clasică (febra de spărtură osoasă), febra hemoragică dengue (DHF) și sindromul de șoc dengue (DSS).

Î. Discutați despre dengue cu și fără caracteristici de avertizare și descrieți și dengue severă.

- Se estimează că 50 de milioane de infecții cu dengue apar anual.
- Cauzat de patru subgrupe distincte de virusuri dengue, tipurile 1, 2, 3 și 4 (DEN 1-4) care sunt virusi ARN.
- Genomul virusului DEN codifică diferite produse genetice: C (capsidă), prM (matrice), E (înveliș) și șapte proteine nestructurale (NS). Proteina NS1 este secretată în plasmă și este utilă în diagnosticul precoce.
- Infecția cu dengue la oameni apare din mușcături de țânțari *Aedes aegypti*.
- Țânțarul se hrănește în timpul zilei și are o tendință pentru habitate create de om care conțin apă.
- Infecția virală dengue poate prezenta trei modele clinice largi:
 - Dengue clasică
 - Febră hemoragică
 - Febră nediferențiată

Manifestări ale infecțiilor cu virusul dengue



- În prezent, OMS clasifică infecțiile virale dengue în dengue non-severă (cu și fără semne de w^{ing}) și dengue severă. Cu toate acestea, trebuie reținut că chiar și pacienții cu dengue fără semne de avertizare pot dezvolta dengue severă.

Noua clasificare a denguei

Dengue non-severă fără semne de avertizare	Dengue non-severă cu semne de avertizare	Dengue severă
<p><i>Probabil dengue</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Locuiți în/călătorește în zona endemică • Febră și două dintre următoarele criterii: <ul style="list-style-type: none"> • Greață și vărsături • Erupecie cutanată • Dureri și dureri • Testul garou pozitiv • Leucopenie • Niciun semn de avertizare <p><i>Dengue confirmată de laborator</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vezi sub „Diagnostic” 	<p><i>Prezența semnelor de avertizare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durere sau sensibilitate abdominală • Vărsături persistente • Acumularea clinică de lichid • Sângerarea mucoasei • Letargie și neliniște • Mărirea ficatului >2 cm • Laborator: Creșterea hemotocrit concomitent cu depresiunea numărului de trombocite 	<ul style="list-style-type: none"> • Scurgeri severe de plasmă conducând la <ul style="list-style-type: none"> • Soc (DSS) • Acumulare de lichid cu detresă respiratorie • Sângerare severă <ul style="list-style-type: none"> • După cum este evaluat de clinician • Afectarea severă a organelor <ul style="list-style-type: none"> • Ficat: AST sau ALT 2::: 1 000 • SNC: afectat • Inima și alte organe

Patogenia dengue severă

- Apare la persoanele care au fost infectate anterior cu un serotip de virus dengue și, prin urmare, au anticorpi împotriva aceluiași serotip.
- O a doua infecție cu un serotip diferit determină îmbunătățirea imunologică a anticorpului dobândit dintr-o infecție anterioară.
- Complex anticorp-virus preluat de macrofage.
- Producerea factorilor de permeabilitate vasculară de către macrofage.
- Acești factori de permeabilitate vasculară induc scurgerile de plasmă, rezultând DHF și în cele din urmă, DSS.

Caracteristici clinice

- După perioada de incubație de 5-8 zile, boala începe brusc și este urmată de cele trei faze — febrilă, critică și de recuperare.

Faza febrilă

- Pacienții dezvoltă brusc febră de grad înalt, care durează de obicei 2-7 zile.
- Adesea însoțite de înroșirea feței, eritem cutanat, dureri corporale generalizate, mialgii, artralгии, dureri severe de spate (febră de spărtură), dureri retro-orbitale și cefalee.
- Dureri în gât, faringe injectat și injecție conjunctivală la unii pacienți.
- Anorexie, greață și vărsături.
- Febra mare poate provoca convulsii febrile la copii.
- În unele cazuri, temperatura poate scădea aproape la normal după 3-4 zile și alte simptome dispar; această remisiune durează 2 zile și este urmată de revenirea febrei și a altor simptome. Aceasta este cunoscută sub numele de febră „saddleback fever”.
- Sensibilitate la presiunea asupra globului ocular.
- Poate fi prezent un test de garou pozitiv.
- Manifestări hemoragice ușoare precum peteșiile și mucoasa! se poate observa sângerare membranară.
- Ficatul este adesea mărit și sensibil.
- Aceste caracteristici apar atât în cazurile severe, cât și în cazurile non-severe de dengue. Prin urmare, monitorizarea semnelor w^{ing} și a altor parametri clinici este crucială pentru recunoașterea progresiei către faza critică.
- Cea mai timpurie anomalie de laborator este o scădere progresivă a numărului total de celule albe, care ar trebui să alerteze medicul cu privire la o probabilitate mare de dengue.

Testul garou

- Aplicați manșeta tensiunii arteriale și marcați un cerc cu o zonă de aproximativ 2,5 cm² (aproximativ de dimensiunea diafragmei stetoscopului)
 - Umflați manșeta până la un punct la jumătatea distanței dintre presiunile sistolice și diastolice timp de 5 minute
 - Un test este considerat pozitiv atunci când în cerc apar 20 sau mai multe peteșii
-

Faza critică

- În timpul defervescenței febrei, poate apărea o creștere a permeabilității capilare împreună cu creșterea nivelului hematocritului. Aceasta marchează începutul fazei critice. Gradul de creștere peste valoarea inițială a hematocritului reflectă adesea severitatea scurgerii de plasmă.
- Perioada de scurgere de plasmă semnificativă clinic durează de obicei 2⁴-48 ore.
- Leucopenia progresivă urmată de o scădere rapidă a numărului de trombocite precede de obicei scurgerea plasmatică.
- Pacienții fără o creștere a permeabilității capilare se vor îmbunătăți, în timp ce cei cu permeabilitate capilară crescută se pot agrava ca urmare a pierderii volumului plasmatic.
- Revărsatul pleural și ascita pot fi detectabile.
- Șocul apare atunci când un volum critic de plasmă este pierdut prin scurgere. Este adesea precedat de semne w^{ing}.
- Temperatura corpului poate fi subnormală atunci când apare șoc.
- Cu șoc prelungit, hipoperfuzia de organ are ca rezultat afectarea progresivă a organelor, acidoză metabolică și DIC. Aceasta, la rândul său, duce la hemoragie severă, determinând scăderea hematocritului în șoc sever.
- În loc de leucopenie, observată de obicei în această fază a dengue, leucocitoza poate apărea la pacienții cu sângerare severă.

- Insuficiența severă a organelor, cum ar fi hepatita severă, encefalita, miocardita și sângerarea severă se pot dezvolta, de asemenea, fără scurgeri evidente de plasmă sau șoc.
- Se spune că cei care se îmbunătățesc după defervescență au dengue non-severă.
- Cazurile de dengue cu semne de avertizare se recuperează de obicei cu rehidratare precoce. Cu toate acestea, unele cazuri se vor deteriora până la dengue severă.

Faza de recuperare

- Dacă pacientul supraviețuiește fazei critice de 24-48 de ore, în următoarele 48-72 de ore are loc o reabsorbție treptată a lichidului extravascular.
- Starea generală de bine îmbunătățește revenirea apetitului, simptomele gastro-intestinale se diminuează, starea hemodinamică se stabilizează și apare diureza.
- Unii pacienți pot avea o erupție cutanată de „insule de alb în marea de roșu”.
- Unii pacienți pot prezenta prurit, în special pe mâini și picioare.
- Bradicardia și modificările ECG sunt frecvente în această etapă.
- Hematocritul se stabilizează sau poate fi mai scăzut datorită efectului de diluție al fluidului reabsorbit.
- Numărul de celule albe din sânge începe de obicei să crească la scurt timp după defervescență, dar recuperarea numărului de trombocite este de obicei mai târziu decât numărul de celule albe din sânge.
- Detresa respiratorie din revărsat pleural masiv și ascită va apărea în orice moment dacă au fost administrate lichide intravenoase în exces.

Dengue severă

- Definit de unul sau mai multe dintre următoarele:
 1. Scurgeri de plasmă care pot duce la șoc (șoc dengue) și/sau acumulare de lichid, cu sau fără detresă respiratorie.
 2. Sângerare severă.
 3. Insuficiență severă a organelor.
- Creșterea permeabilității vasculare are ca rezultat șoc. De obicei, are loc în preajma defervescenței, de obicei în ziua 4 sau 5 (interval zilele 3-7) de boală, precedată de semne de avertizare.
- În stadiul inițial de șoc, mecanismele compensatorii produc tahicardie și vasoconstricție periferică cu perfuzie cutanată redusă, rezultând extremități reci și timp de reumplere capilară întârziată. Presiunea diastolică crește spre presiunea sistolică și presiunea pulsului se îngustează ($\Delta S: 20 \text{ mmHg}$) pe măsură ce crește rezistența vasculară periferică.
- Pacienții aflați în șoc dengue rămân adesea conștienți și lucizi.
- Ulterior, pacientul se decompensează și atât presiunile sistolice, cât și cele diastolice dispar brusc.
- Șoc hipotensiv prelungit, poate duce la insuficiență multiorganică.
- Hipotensiunea arterială este de obicei asociată cu sângerări majore sub formă de șoc în combinație cu trombocitopenie, hipoxie și acidoză care poate duce la DIC.
- Manifestările neobișnuite includ insuficiență hepatică acută, encefalopatie și cardiomiopatie.
- Cele mai multe decese din cauza dengue apar la pacienții cu șoc profund, mai ales dacă este complicat de supraîncărcare cu lichide.

Dengue severă-Rezumat

Ar trebui luat în considerare dacă un pacient dintr-o zonă cu risc de dengue prezintă febră de 2-7 zile plus oricare dintre următoarele caracteristici:

- Dovezi de scurgere de plasmă
 - Hematocritul ridicat sau în creștere progresivă
 - Revărsate pleurale sau ascită
 - Compromis sau șoc circulator (tahicardie, extremități reci și umede, timp de reumplere capilară >3 secunde, puls slab sau nedetectabil, presiune îngustă a pulsului sau în stare de șoc tardiv, tensiune arterială neînregistrată)
- Sângerare semnificativă
- Alterarea nivelului de conștiență (letargie sau neliniște, comă, convulsii)
- Afectare gastrointestinală severă (vărsături persistente, dureri abdominale intense sau crescute, icter)
- Insuficiență severă de organ (insuficiență hepatică acută, insuficiență renală acută, encefalopatie sau encefalită, cardiomiopatie)

Diagnostic

- Leucopenie, trombocitopenie și enzime hepatice crescute.
- Izolarea virusului din sânge (în primele 5 zile de la debutul caracteristicilor clinice).
- Antigenul seric NS 1 este foarte specific și este pozitiv la începutul cursului bolii.
- Metode moleculare precum RT-PCR sau amplificarea pe bază de secvență de acid nucleic (NASBA) pentru a detecta ARN viral.
- Creșterea titrurilor de anticorpi virali (începe după 5 zile de la debut).
- La pacienții cu dengue severă, radiografie toracică pentru a căuta revărsat pleural și ecografie abdominală pentru ascita și îngroșarea peretelui vezicii biliare.

Privire de ansamblu asupra managementului

- La primul contact, pacienții trebuie examinați rapid pentru a identifica cei cu dengue severă (care necesită tratament de urgență imediat pentru a preveni moartea), cei cu semne de scădere (care ar trebui să li se acorde prioritate în timp ce așteaptă la coadă pentru a putea fi evaluați și tratați fără întârziere) și cazurile neurgente. Prin urmare, la primul nivel de asistență medicală ar trebui să se facă următoarele:
 - Recunoscând că pacientul febril ar putea avea dengue
 - Gestionarea pacienților în faza febrilă precoce a denguei
 - Recunoașterea stadiului incipient al scurgerii de plasmă sau faza critică și inițierea terapiei cu fluide
- Recunoașterea pacienților cu semne de avertizare care trebuie îndrumați pentru internare și/sau fluidoterapie intravenoasă la o unitate medicală secundară
- Recunoașterea și gestionarea scurgerilor severe de plasmă și a șocului, a sângerărilor severe și a afectării severe a organelor prompt și adecvat.
- În timpul fazei febrile incipiente, adesea nu este posibil să se prezică clinic dacă un pacient cu dengue va evolua către o boală severă. Prin urmare, pacienții ar trebui să aibă zilnic evaluări medicale în ambulatoriu pentru progresia bolii, cu o verificare atentă a manifestărilor dengue severă și a semnelor de avertizare.

Management în trepte

Pasul I-Evaluare generală

Istorie	Examinare	Investigații
<ul style="list-style-type: none"> • Data apariției • Cantitatea de aport oral • Semne de avertizare • Diaree • Schimbarea stării mentale, convulsii, ameteli • Debitul de urină • Condiții coexistente 	<ul style="list-style-type: none"> • Stare psihică • Starea de hidratare • Starea hemodinamică • Tahipnee, respirație acidotică • Revărsat pleural • Sensibilitate abdominală, megalv, ascita • Erupții cutanate și manifestări de sângerare • Testul garou 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucograma completă • Hematocrit (la începutul febrei faza, stabilește linia de bază hematocrit) <p>(scăderea numărului de globule face dengue foarte probabil; plierea numărului de trombocite cu o creștere a hematocritului comparativ cu valoarea inițială sugerează progresul scurgerii de plasmă/faza critică a bolii)</p>

Pasul II-Diagnostic, evaluarea fazei și severității bolii

- Pe baza etapei I, determinați dacă boala este susceptibilă de a fi dengue, în ce fază se află (febrilă, critică sau de recuperare), dacă există semne de avertizare, starea de hidratare și hemodinamic a pacientului și dacă pacientul necesită internare.

Pasul de rele tratamente

- În funcție de manifestările clinice și de alte circumstanțe, pacienții pot fi trimiși acasă (Grupa A), pot fi îndrumați în conducerea spitalului (Grupa B) sau pot necesita tratament de urgență și trimitere urgentă (Grupa C).

Tratamentul pacienților din grupa A

- Aceștia sunt pacienți care sunt capabili să tolereze volume adecvate de lichide orale și să urineze cel puțin o dată la 6 ore și nu au niciunul dintre semnele grele, mai ales când febra scade.
- Acești pacienți trebuie revizuiți zilnic pentru progresia bolii (scăderea numărului de globule albe, defervescență și semne de avertizare) până când ies din perioada critică.

- Cei cu hematocrit stabil pot fi trimiși acasă și li se recomandă să se întoarcă imediat dacă dezvoltă vreunul dintre semnele de avertizare. Aceștia sunt sfătuiți să respecte următorul plan de acțiune:
 - Aportul oral de soluție de rehidratare orală, suc de fructe și alte lichide care conțin electroliți și zahăr pentru a înlocui pierderile cauzate de febră și vărsături.
 - Paracetamol pentru febră mare dacă pacientul este inconfortabil.
 - Baie caldă cu burete dacă febra este mare.
 - Evitați utilizarea AINS, deoarece aceste medicamente pot agrava gastrita sau sângerarea. Aspirina poate fi, de asemenea, asociată cu sindromul Reye.
 - A fi transportat imediat la spital dacă apare oricare dintre următoarele: lipsă de ameliorare clinică, deteriorare în timpul defervescenței, dureri abdominale severe, vărsături persistente, extremități reci și umede, letargie sau neliniște, sângerare (de exemplu scaune negre sau vărsături măcinate de cafea), nu urina mai mult de 4-6 ore.
- Pacienții trebuie monitorizați zilnic pentru modelul de temperatură, volumul aportului de lichide, cantitatea de urină, semne de w^hing, semne de scurgere de plasmă și sângerare, hematocrit și număr de globule albe și trombocite.

Calculul fluidelor de rehidratare orală folosind greutatea

Greutatea corporală (kg)	SRO de dat
>3-10	100 mUkg/zi
>10-20	75 mUkg/zi
>20-30	50-60 mUkg/zi
>30-60	40-50 mUkg/zi

Tratamentul pacienților din grupa B

- Acești pacienți ar trebui îndrumați în managementul spitalului. Aceștia includ pacienții cu semne de afecțiune, cei cu afecțiuni coexistente care pot complica dengue sau gestionarea acestora (cum ar fi sarcina, copilăria, bătrânețea, obezitatea, diabetul zaharat, insuficiența renală și bolile hemolitice cronice) și cei cu anumite circumstanțe sociale (cum ar fi să locuiască singur sau să locuiască departe de o unitate sanitară fără mijloace de transport fiabile).
- Dacă un pacient are dengue cu semne de desfacere, planul de acțiune ar trebui să fie după cum urmează:
 - Obțineți un hematocrit de referință înainte de terapia cu fluide
 - Dați numai soluții izotonice, cum ar fi ser fiziologic normal sau lactat Ringer
 - Începeți cu 5-7 ml/kg/oră timp de 1-2 ore, apoi reduceți la 3-5 ml/kg/oră timp de 2-4 ore, apoi reduceți la 2-3 ml/kg/oră sau mai puțin în funcție de răspunsul clinic
 - Reevaluați starea clinică și repetați hematocritul
 - Dacă hematocritul rămâne același sau crește doar minim, continuați cu aceeași rată (2-3 ml/kg/oră) încă 2-4 ore
 - Dacă semnele vitale se înrăutățesc și hematocritul crește rapid, creșteți rata la 5-10 ml/kg/oră timp de 1-2 ore
 - Reevaluați starea clinică, repetați hematocritul și revizuiți ratele de perfuzie de lichid în consecință
 - Oferiți volumul minim de lichid intravenos necesar pentru a menține o bună perfuzie și un flux de urină de aproximativ 0,5 ml/kg/oră.
 - Fluidele intravenoase sunt de obicei necesare doar 24-48 de ore.
 - Reduceți treptat lichidele intravenoase atunci când rata de scurgere a plasmei scade spre sfârșitul fazei critice, așa cum este indicat de cantitatea de urină și/sau aportul de lichid pe cale orală, sau scăderea hematocritului sub valoarea inițială la un pacient stabil.

Întreținerea fluidelor intravenoase

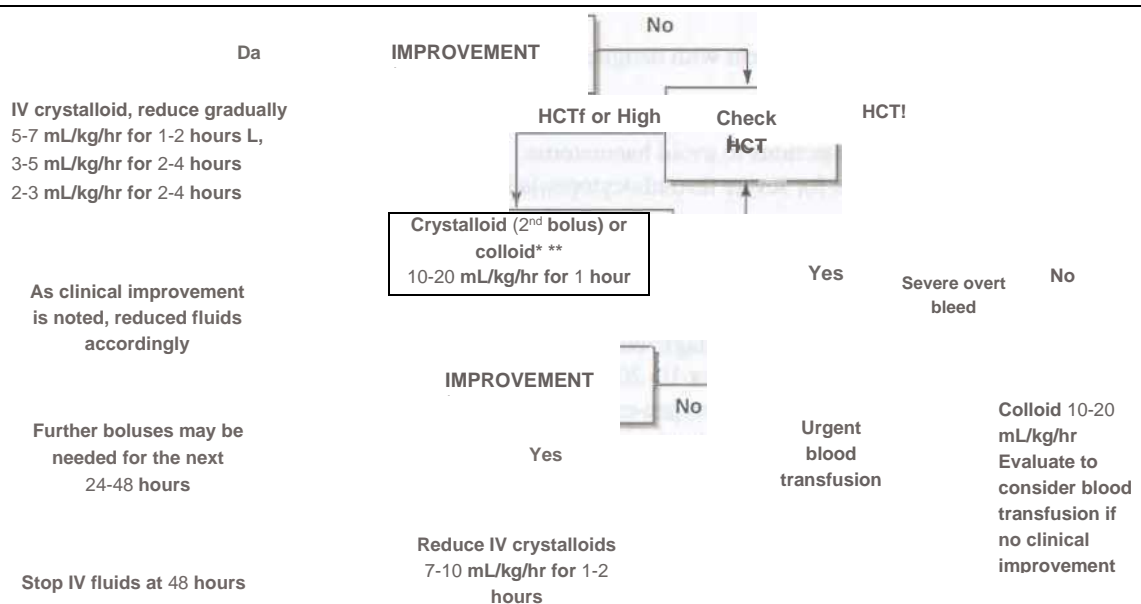
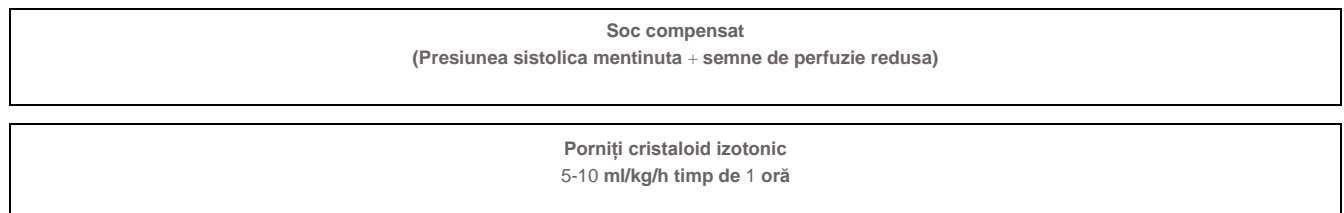
- Lichidul normal de întreținere pe oră poate fi calculat pe baza următoarelor formule:
 - 4 ml/kg/oră pentru primele 10 kg greutate corporală ideală
 - +2 ml/kg/oră pentru următoarele 10 kg greutate corporală ideală
 - + 1 ml/kg/oră pentru kilogramele ulterioare de greutate corporală ideală

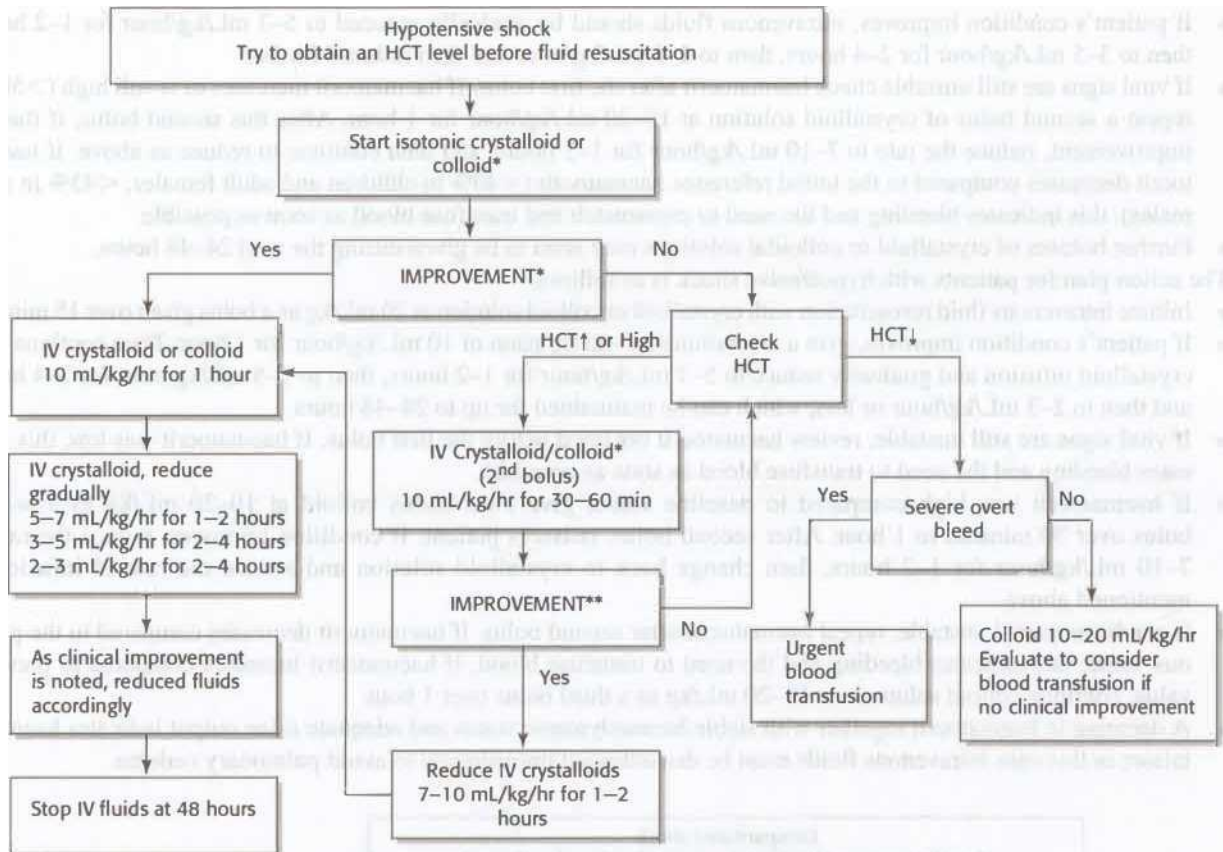
Tratamentul pacienților din grupa C

- Pacienții cu dengue severă necesită tratament de urgență și trimitere urgentă atunci când se află în faza critică a bolii.
- Pierderile de plasmă trebuie înlocuite imediat și rapid cu soluție de cristaloid izotonică sau, în cazul șocului hipotensiv, cu soluții coloide.
- Dacă este posibil, obțineți nivelurile hematocritului înainte și după resuscitarea cu lichid.
- Planul de acțiune pentru tratarea pacienților cu șoc compensat este următorul:

- Începeți resuscitarea fluidă intravenoasă cu soluții de cristaloide izotonice la 5-10 ml/kg/oră timp de 1 oră. Apoi reevaluați starea pacientului (semne vitale, timpul de reumplere capilară, hematocritul și cantitatea de urină).

- Dacă starea pacientului se îmbunătățește, lichidele intravenoase trebuie reduse treptat la 5-7 ml/kg/oră timp de 1-2 ore, apoi la 3-5 ml/kg/oră timp de 2-4 ore, apoi la 2-3 ml/kg/oră și apoi reduse în continuare.
- Dacă semnele vitale sunt încă instabile, verificați hematocritul după primul bolus. Dacă hematocritul crește sau este încă ridicat ($>50\%$), repetați un al doilea bolus de soluție de cristaloid la 10-20 ml/kg/oră timp de 1 oră. După acest al doilea bolus, dacă există o ameliorare, reduceți viteza la 7-10 ml/kg/oră timp de 1-2 ore, apoi continuați să reduceți ca mai sus. Dacă hematocritul scade în comparație cu hematocritul de referință inițial ($<40\%$ la copii și femelele adulte, $<45\%$ la bărbați adulți), aceasta indică sângerare și necesitatea de a compara și de a transfuza sânge cât mai curând posibil.
- În următoarele 24-48 de ore, poate fi necesar să se administreze boluse suplimentare de soluții cristaloidale sau coloidale.
- Planul de acțiune pentru pacienții cu șoc hipotensiv este următorul:
 - Se inițiază resuscitarea fluidă intravenoasă cu soluție de cristaloid sau coloid la 20 ml/kg sub formă de bolus administrat timp de 15 minute.
 - Dacă starea pacientului se îmbunătățește, administrați o perfuzie de cristaloid/coloid de 10 ml/kg/oră timp de 1 oră. Se continuă apoi cu perfuzia de cristaloid și se reduce treptat la 5-7 ml/kg/oră timp de 1-2 ore, apoi la 3-5 ml/kg/oră timp de 2-4 ore, iar apoi la 2-3 ml/kg/oră sau mai puțin, care se poate menține până la 24-48 ore.
 - Dacă semnele vitale sunt încă instabile, revizuiți hematocritul obținut înainte de primul bolus. Dacă hematocritul a fost scăzut, aceasta indică sângerare și necesitatea de a transfuza sânge cât mai curând posibil.
 - Dacă hematocritul a fost ridicat în comparație cu valoarea inițială, administrați coloid intravenos la 10-20 ml/kg ca al doilea bolus timp de 30 minute până la 1 oră. După al doilea bolus, reevaluați pacientul. Dacă starea se îmbunătățește, reduceți viteza la 7-10 ml/kg/oră timp de 1-2 ore, apoi treceți înapoi la soluție cristaloidă și reduceți viteza de perfuzie așa cum sa menționat mai sus.
 - Dacă starea este încă instabilă, repetați hematocritul după al doilea bolus. Dacă hematocritul scade în comparație cu valoarea anterioară, aceasta indică sângerare și necesitatea de a transfuza sânge. Dacă hematocritul crește comparativ cu valoarea anterioară, continuați soluțiile coloide la 10-20 ml/kg ca un al treilea bolus timp de 1 oră.
 - O scădere a hematocritului împreună cu starea hemodinamică instabilă și debitul adecvat de urină indică hemodiluție; în acest caz lichidele intravenoase trebuie întrerupte imediat pentru a evita edemul pulmonar.





*Coloidul este de preferat dacă pacientul a primit deja bolusuri anterioare de cristaloid.

**Reevaluați starea clinică a pacientului, semnele vitale, volumul pulsului, timpul de reumplere capilară și temperatura extremităților. IV = intravenos; HCT = hematocrit; f = crescut; l = scăzut.

Diagramă pentru gestionarea dengue severă cu șoc

Tratamentul complicațiilor hemoragice

- Mucoasa! sângerarea poate apărea la orice pacient cu dengue, dar dacă pacientul rămâne stabil cu lichide, aceasta trebuie considerată minoră.
- La pacienții cu trombocitopenie profundă asigurați repaus strict la pat și protejați-vă de traumatisme pentru a reduce riscul de sângerare. Nu faceți injecții intramusculare pentru a evita hematomul.
- Transfuziile profilactice de trombocite pentru trombocitopenia severă la pacienții altfel stabili hemodinamic nu s-au dovedit a fi eficiente.
- Pacienții cu risc de sângerare majoră sunt cei care au șoc prelungit/refractor; aveți șoc hipotensiv și insuficiență renală sau hepatică și/sau acidoză metabolică severă și persistentă; li se administrează AINS; aveți boală ulceroasă preexistentă; sunt în terapie anticoagulantă; au orice formă de traumă, inclusiv injecție intramusculară.
- Planul de acțiune pentru tratamentul complicațiilor hemoragice este următorul:
 - Dați 5-10 mUkg de celule roșii proaspete sau 10-20 mUkg de sânge integral proaspăt. Sânge proaspăt este necesar deoarece sângele stocat pierde 2,3 DPG, dintre care niveluri scăzute împiedică capacitatea de eliberare a oxigenului a hemoglobinei, ducând la hipoxie tisulară funcțională.
 - Un răspuns clinic bun include îmbunătățirea stării hemodinamice și a echilibrului acido-bazic
 - Există puține dovezi care să susțină practica transfuziei de concentrate de trombocite și/sau plasmă proaspătă congelată pentru sângerare severă
 - Rețineți că hemoglobina <7 g/dL ca declanșator pentru transfuzia de sânge, așa cum se recomandă în Ghidul campaniei de supraviețuire a sepsisului, nu este aplicabilă dengue severă cu șoc.

Prevenirea infecției cu dengue

- Măsurile preventive sunt direcționate către eliminarea țânțarilor adulți și a larvelor acestora.
- În timpul epidemiei, pulverizarea/aburirea aeriană cu malathion este recomandată pentru controlul țânțarilor adulți.
- Repelente de țânțari pentru a preveni mușcăturile.
- Acoperirea corpului cu haine pline din nou pentru a preveni mușcăturile.

- Măsurile de control al larvelor includ reducerea sursei și utilizarea larvicidelor. Deoarece țânțarii *Aedes aegypti* se reproduc în și în jurul locuințelor umane și înfloresc în apă dulce, trebuie evitată stagnarea apei în răcitoare, ghivece de flori, baie, bucătărie, terasă, gazon și alte locuri deschise.
- O altă măsură de control al larvelor este introducerea de pești larvivi, și anume *Gambusia* în „rezervoare de apă și alte surse de apă.
- În prezent, nu există vaccin sau medicament antiviral împotriva infecțiilor virale dengue.

Î. Dă o scurtă descriere despre chikungunya.

- Chikungunya este o febră virală cauzată de un alfavirus care se răspândește prin mușcături de la țânțarii *Aedes aegypti*. Oamenii sunt rezervorul major al virusului chikungunya. De obicei, țânțarii transmit boala mușcând o persoană infectată și apoi mușcând pe altcineva. O persoană infectată nu poate răspândi infecția direct la alte persoane. Țânțarii *Aedes aegypti* musca în timpul zilei.
- În Swahili (un dialect african), chikungunya înseamnă „care se îndoaie” în referire la postura înclinată dezvoltată ca urmare a simptomelor artritice ale bolii.
- Văzut în principal în Tamil Nadu, Karnataka, Kerala, Andhra Pradesh și, de asemenea, în Rajasthan, Gujarat și Madhya Pradesh. Un număr tot mai mare de cazuri sunt raportate din nordul Indiei, inclusiv din Delhi.
- Chikungunya nu este în general fatal. Cu toate acestea, în focarul din 2005-2006 din India, peste 200 de decese au fost asociate cu chikungunya. Acestea au fost legate de implicarea SNC și de hepatita fulminantă.
- Perioada de incubație variază de la 1 la 12 zile.

Caracteristici clinice

- Simptomele chikungunya includ febră, o erupție maculopapulară care implică de obicei membrele și trunchiul și artralgia sau artrita care afectează mai multe articulații care pot fi debilitante.
- La scurt timp după debutul febrei, pacienții dezvoltă poliartralgii severe, adesea debilitante și migratoare. Durerile articulare sunt de obicei simetrice și apar cel mai *frecvent* la încheieturi, coate, degete, genunchi și glezne, dar pot afecta și articulațiile mai proximale. În unele cazuri, se poate observa umflarea articulațiilor din cauza tenosinovitei.
- Afectarea cutanată este prezentă în aproximativ 40-50% din cazuri și constă într-o erupție maculopapulară pruriginoasă predominantă pe torace, edem facial, o erupție buloasă cu desfacere pronunțată (în principal la copii) și peteșii localizate.
- Alte simptome includ dureri de cap, injecție conjunctivală și fotofobie ușoară.
- La unii pacienți pot apărea sângerări de pe piele (peteșii) și epistaxis, dar sângerarea din organele interne este neobișnuită. Unii pacienți pot dezvolta edem de pedală.
- Febra durează de obicei 2-5 zile și scade brusc. Alte simptome, în special durerile articulare, cefaleea și un grad extrem de prostrație durează o perioadă variabilă, de obicei aproximativ 7-10 zile. Cu toate acestea, la unii pacienți, durerile articulare pot dura până la 6 luni sau pot persista câțiva ani. Acest lucru este mai frecvent la pacienții vârstnici.

Diagnostic

- Trombocitopenia poate apărea, dar este mai puțin frecventă.
- Diagnosticul se bazează pe demonstrarea anticorpilor prin metoda ELISA.
- În stadiile incipiente, izolarea virală confirmă diagnosticul.
- Metodele moleculare includ RT-PCR pentru a detecta genele structurale în proba de sânge.

Tratament

- Tratamentul este simptomatic deoarece nu există un tratament specific pentru chikungunya. Pentru artralgii și artrită se poate folosi paracetamol, ibuprofen, diclofenac sau naproxen. Odihna este, de asemenea, importantă pentru a reduce morbiditatea.
- Hidroxiclorochina (200 mg o dată sau de două ori pe zi) poate fi încercată la pacienții cu simptome prelungite de dureri articulare.

Prevenirea

- Este pe linii similare cu cea pentru infecția cu dengue.

Î. Dă o scurtă descriere despre encefalita japoneză.

- Este o boală zoonotică care menține virusul encefalitei japoneze în natură de către pasăre-țânțar-pasăre; și ciclurile porc-țânțar-porc.
- Este o infecție arbovirală transmisă de mușcăturile țânțarilor culicine infectați (*Culex tritaeniorhynchus*) care s-au hrănit cu animale (porci) sau păsări infectate.
- Boala este deosebit de comună în zonele în care sunt prezente câmpuri de orez irigate.
- Bihar, Uttar Pradesh, Assam, Andhra Pradesh, Karnataka, Tamil Nadu, Bengalul de Vest și Orissa sunt state majore din India

în care encefalita japoneză este endemică.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație este de 6-8 zile după mușcătură.
- În zonele endemice, cele mai mari rate de atac specifice vârstei apar la copiii cu vârste cuprinse între 3 și 15 ani din cauza imunității de fundal ridicate la persoanele mai în vârstă.
- Boala se poate prezenta ca encefalită, meningită sau doar cefalee febrilă.
- După perioada de incubație, apare un prodrom de febră, cefalee, greață, diaree, vărsături și mialgii care durează câteva zile (1-5 zile), urmate de iritabilitate, comportament alterat, convulsii și comă.
- Pacientul poate dezvolta dificultăți de vorbire și alte deficite neurologice, cum ar fi paralizii oculare, hemiplegie, tetraplegie și semne extrapiramidale sub formă de rigiditate, distonie, coreoatetoză și tremor grosier.

Diagnostic

- Anomaliile de laborator includ leucocitoza cu neutrofilie.
- LCR arată presiune crescută, număr de celule și proteine. Neutrofilele pot predomina în probele timpurii de LCR, dar o pleocitoză limfocitară este tipică. Proteina LCR este moderat crescută în aproximativ 50% din cazuri.
- Testele serologice detectează anticorpi la antigenele virale și includ testul de neutralizare a virusului, inhibarea hemaglutinării și fixarea complementului. O creștere semnificativă a titrului ar trebui să fie observată în cazul probelor pereche din stadiile acute și de convalescență. Un ELISA de captare a IgM poate fi util.
- Antigenele virale pot fi detectate în LCR prin test de imunofluorescență indirectă (IFA). Acidul nucleic viral poate fi analizat prin RT-PCR.
- Izolarea virusului se poate face din LCR.
- Anomalii EEG persistente sunt frecvent observate, în special la copii.
- Scanările RMN ale creierului dezvăluie zone cu densitate scăzută și intensități anormale ale semnalului în talamus și ganglionii bazali.

Tratament

- Tratamentul este complet simptomatic și include controlul febrei, a tensiunii intracraniene crescute și a convulsiilor.

Prevenirea

- Reducerea sursei de reproducere a țânțarilor include sistemul de management al apei, irigarea intermitentă și utilizarea produselor „neem” ca îngrășămintă.
- Reducerea contactului om-țânțar prin diferite măsuri, inclusiv respingătoare de țânțari, perdele impregnate cu piretroizi și pulverizări aeriene periodice.
- Sunt în uz mai multe vaccinuri: purificat, inactivat cu formol, derivat din creier de șoarece, derivat din cultură celulară inactivat și derivat din cultură celulară vii atenuat. Vaccinul inactivat cu formalină purificat din creierul de șoarece necesită trei doze (0, 7 și 30 de zile).

Q. Discuțați despre manifestările clinice, complicațiile, diagnosticul și managementul difteriei.

- Difteria este cauzată de *Corynebacterium diphtheriae*, care este o baghetă Gram-pozitivă cu o configurație de litere chinezești pe colorarea lui Albert. Produce o exotoxină puternică care dăunează mușchiului inimii și sistemului nervos.
- Boala se transmite prin infecția cu picături de la cazuri active sau purtători.
- Perioada de incubație este de aproximativ 1-7 zile.

Caracteristici clinice

- Manifestările obișnuite de prezentare sunt febra și durerea în gât.
- Caracteristica diagnostică este „spălarea pielii”, membrană înălțată de culoare gri-verzuie pe amigdale, cu o zonă înconjurătoare de inflamație (amigdalita membranoasă). Membrana este fermă și aderentă.
- Poate exista umflarea gâtului (aspect „gât de taur”) și mărirea sensibilă a ganglionilor limfatici cervicali.
- Difteria nazală este limitată la mucoasa nazală și se caracterizează prin scurgeri nazale, care sunt adesea cu tentă de sânge.
- În difteria faringiană, membranele difteritice sunt ferm atașate de amigdale sau de faringe sau de ambele. Mai târziu, palatele moi și dure devin și ele acoperite. În cazurile severe, pot exista limfadenopatii cervicale însoțitoare și edem marcat al zonelor submandibulare, dând naștere aspectului caracteristic „gât de taur” (difterie malignă).
- În difteria laringiană, există implicarea laringelui ca urmare a extinderii membranei difterite din faringe. Se aude o voce răgușită și o tuse ascutită.

- În difteria cutanată, există ulcere rotunde, adânci, „punched out” acoperite de o membrană gri-galben sau gri-maro. Apare la indivizi cu o igienă precară și cu arsuri.

Complicații

- Extinderea membranei în larynx și trahee duce la obstrucția laryngeală și la difterie bronhopulmonară.
- Miocardita poate duce la aritmii, insuficiență cardiacă și modificări ECG. Apare adesea la câteva săptămâni după episodul inițial de difterie.
- Neuropatia periferică poate apărea într-o distribuție „mănuși și ciorapi”.
- Paralizia bulbară are ca rezultat paralizii ale nervilor cranieni III, VI, VII, IX și X și paralizie diafragmatică.
- Encefalita poate apărea rar.

Diagnostic

- Diagnosticul se bazează pe demonstrarea membranei difteritice caracteristice. Cu toate acestea, o varietate de alte afecțiuni pot provoca, de asemenea, membrane ("pseudomembrane"). Acestea includ mononucleoza infecțioasă, angina farinică streptococică, infecțiile faringe exudative virale, infecțiile fusospirochetale și candidoza faringeală acută.
- Demonstrarea organismelor pe preparate colorate cu albastru de metilen.
- Cultura organismului pe mediu Loeffler.
- Detectarea toxinei prin imunotest enzimatic rapid sau PCR.

management

- Izolare și repaus strict la pat.
- Toxina antidifterică trebuie administrată cât mai devreme posibil în cursul difteriei. O întârziere în administrare poate fi periculoasă deoarece toxina odată fixată pe țesuturi nu mai poate fi neutralizată. O doză de 4000-8000 de unități este administrată intramuscular pentru boala ușoară, 16.000-32.000 de unități intramuscular pentru boala moderat severă și până la 100.000 de unități pentru boala foarte gravă. Serul antidifteric poate provoca două tipuri de reacții, o reacție anafilactică imediată și o reacție întârziată asemănătoare bolii serului. Reacția anafilactică imediată trebuie tratată cu adrenalină și un antihistaminic.
- Benzilpenicilina se administrează în doză de 600.000 de unități 6 ore pe cale intravenoasă timp de 7 zile pentru a eradica organismul. Pacienții alergici la penicilină pot fi tratați cu eritromicină.
- Traheostomia poate deveni necesară pentru detresă respiratorie.
- Contactele apropiate trebuie protejate prin profilaxia cu eritromicină și imunizare.
- Vaccinurile includ DPT (toxine difterice, pertussis, tetanos), DT (toxine difterice, tetanos) și Td (tetanos, toxine difterice reduse).

Î. Explicați pe scurt despre antrax.

Q. Descrieți antraxul cutanat și pustula malignă.

Î. Scrieți o scurtă notă despre antraxul prin inhalare și boala sortatorului de lână.

- Antraxul este o boală zoonotică cauzată de inhalarea sau ingerarea sporilor de *Bacillus anthracis*. La bărbați, antraxul este o boală profesională a fermierilor, măcelarilor și comercianților de lână și făină de oase. Este o amenințare bioterorism importantă.

Manifestări clinice

- Antraxul cutanat rezultă din inocularea sporilor subcutanat adesea ca urmare a contactului cu animale sau produse de origine animală infectate. Tăieturile sau abraziunile cresc susceptibilitatea la infecții cutanate. Leziunea începe ca o papule cu mâncărime care se mărește pentru a forma o veziculă. Vezicula este umplută cu lichid sero-sanguin și este înconjurată de edem gros („pustulă malignă”). Vezicula se usucă pentru a forma o „escară” groasă, neagră, înconjurată de bleburi. Pot să apară simptome sistemice, inclusiv febră, stare de rău și dureri de cap.

- Antraxul prin inhalare rezultă din inhalarea sporilor în plămâni, ducând la „boala sortatorului de lână”. Antraxul legat de bioterorism apare și din cauza inhalării sporilor. Perioada de incubație este de 1-11 zile. Boala se caracterizează printr-o bronhopneumonie hemoragică.
- Antraxul meningian se manifestă ca meningită fulminantă.
- Antraxul intestinal se manifestă ca gastroenterită care este uneori fatală.

*Caracteristicile clinice ale antraxului inhalator***Prima etapă a antraxului**

- Debut insidios al:
 - Starea de rău
 - Febră de grad scăzut
 - Mialgii
 - Tuse ușoară
 - Greutate retrosternală
- Durează 1-4 zile

A doua etapă a antraxului

- Deteriorare rapidă cu:
 - Hemoptizie
 - Dispnee acută
 - Cianoză
 - Diaforeza
 - Febră
 - Șoc
 - Meningita, coma
- Radiografia toracică
 - Lărgirea mediastinală

Diagnostic

- Un frotiu colorat de lichid prelevat de la marginea unei pustule maligne poate demonstra organismul.
- De asemenea, organismul poate fi izolat din scaune, secreții lare -ingale, spută și LCR.
- *Bacillus anthracis* poate fi cultivat la șoareci, iepuri sau cobai.
- Radiografia toracică care arată lărgirea mediastinului, bronhopneumonie și revărsat pleural (adesea hemoragic).

Tratament

- Medicamentul de alegere pentru antrax este penicilina. Doza de penicilină G este de 4 milioane de unități la fiecare 4 ore la adulți și de 50.000 de unități/kg la fiecare 6 ore la copii. Organismul este, de asemenea, sensibil la ciprofloxacina, tetraciclina sau doxiciclina. Durata tratamentului este de 2 săptămâni.
- În antraxul legat de bioterorism, ciprofloxacina este medicamentul de elecție, deoarece unele tulpini de bacterii pot fi rezistente la penicilină. Doza este de 400 mg ciprofloxacina BID intravenos. Odată ce pacientul se stabilizează, ciprofloxacina poate fi administrată oral în doză de 500 mg BID. Durata tratamentului este de 60 de zile.

Prevenirea

- Prevenirea bolilor la persoanele expuse la spori (profilaxia post-expunere) include utilizarea ciprofloxacinei (500 mg BID) sau a doxicilinei (100 mg BID) timp de 60 de zile.
- Raxibacumab, un anticorp monoclonal uman IgG 1 gamma, îndreptat împotriva antigenului protector, este util pentru prevenirea antraxului prin inhalare atunci când terapiile preventive alternative nu sunt disponibile sau nu sunt adecvate.
- Prevenirea antraxului presupune vaccinarea animalelor și a persoanelor cu risc.

Î. Subliniați pe scurt caracteristicile clinice, tratamentul și profilaxia variolei.

- Ultimul caz raportat de variolă a avut loc în 1977. OMS a declarat lumea liberă de variolă în 1980.
- Introducerea deliberată a virusului variolei foarte contagios prin aerosol ar putea provoca o epidemie a acestei boli mortale în câteva zile.
- Cauzat de virusul Variola care aparține genului orthopoxvirus; genul include și variola maimuțelor, vaccinia, variola bovinelor și alte viruși. Cele două variante ale virusului variolei sunt variola majoră și variola minoră. Variola minoră este mai puțin virulentă decât variola majoră.
- Variola este dobândită prin expunerea mucoasei respiratorii sau orofariei la virioni viabile prin aerosoli contaminați, țesut lezional, fluide corporale sau fomite.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație este de 12-14 zile, timp în care există proliferarea virală în ganglionii limfatici și diseminarea ulterioară, înșămânțând astfel alte țesuturi limfoide în tot corpul.
- Perioada de la dezvoltarea erupției cutanate până la a 10-a zi a erupției cutanate, reprezintă stadiul în care boala este cea mai contagioasă. Cu toate acestea, pacientul rămâne contagios până când crustele cad.
- Infecția se prezintă brusc cu febră mare, cefalee, dureri de spate și stare de rău.
- În 2-3 zile, pacientul dezvoltă erupții cutanate maculopapulare tipice pe față, antebrate, palme, tălpi și mucoasa bucală. Erupția se extinde apoi la trunchi și picioare. În 48 de ore, această erupție centrifugă devine veziculoasă. În aproximativ 4-10 zile, leziunile se transformă în pustule. Leziunile sunt adânci (dimpotrivă, leziunile de varicela sunt mai superficiale).

- Toate leziunile sunt în același stadiu de dezvoltare. În schimb, erupția cutanată la varicela este de natură centripetă și în orice moment pot fi observate leziuni ale pielii în diferite stadii de evoluție. În cazul variolei, erupțiile apar de obicei pe palme și tălpi, o locație extrem de neobișnuită pentru leziunile variolei.
- În 2-3 săptămâni, leziunile se dezvoltă în cruste care se desprind lăsând, uneori, cicatrici și leziuni hipopigmentate.
- Moartea poate apărea din cauza DIC, hipotensiune arterială și insuficiență multiorganică. Când variola era răspândită, variola majoră a avut o rată a letalității de aproximativ 30%, iar variola minoră o rată a letalității de mai puțin de 1%.
- Prezentările mai puțin frecvente sunt tipuri de leziuni plate și hemoragice. Variola plată este asociată cu leziuni moi, plate, confluențe sau semiconfluențe. Variola hemoragică produce hemoragii pe scară largă la nivelul pielii și mucoaselor, cu o rată de letalitate foarte mare.

Tratament

- Doar simptomatic.

Profilaxie

- Nu este disponibilă nicio terapie eficientă post-expunere.

Vaccin

- Vaccinul poate preveni sau reduce severitatea infecției dacă este administrat în decurs de 4 zile de la expunere. Cu toate acestea, majoritatea țărilor nu au un stoc adecvat de vaccin împotriva variolei.
- Vaccinul folosește un alt virus din genul orthopoxvirus, vaccinia și este un vaccin viu atenuat.

Procedură

- Vaccinul se aplică pe pielea uscată peste mușchiul deltoid cu un ac bifurcat, care după ce a fost scufundat în suspensia de vaccin și reține aproximativ 2,5 pL de soluție între ghimpe.
- Acul este ținut aproximativ perpendicular pe suprafața pielii și agitat rapid, pătrunzând în epiteliu și producând o picătură de sânge atunci când procedura este efectuată corect.
- După procedură, locul de vaccinare trebuie acoperit prompt cu un pansament steril uscat, având grijă să nu se atingă pielea afectată, care ar putea transmite virionii vaccinia către alte părți ale corpului sau către persoane care nu au fost încă imunizate.
- Vaccinarea reușită – denumită „luare” – are ca rezultat producerea inițială a unei papule eritematoase în aproximativ 3 zile. La o săptămână după vaccinare, leziunea se maturizează într-o pustulă, în cele din urmă se formează cruste și se separă 2-3 săptămâni mai târziu.
- Beneficiarul poate prezenta febră, stare generală de rău, limfadenopatie și eritem difuz și umflături peste locul de inoculare.

Contraindicații

- Vaccinarea este contraindicată persoanelor imunodeprimăte, persoanelor cu antecedente de eczeme, dermatită atopică sau alte dermatoze inflamatorii, copiilor mai mici de 1 an și gravidelor.
- Contraindicațiile relative includ contactele casnice ale celor care sunt însărcinate, imunodeprimăte sau care au antecedente de dermatită atopică sau boli inflamatorii ale pielii.

Efecte adverse

- O asociere între vaccinare și apariția anginei și a infarctului miocardic a fost observată la unii pacienți cu boală cardiacă subiacentă.
- Miopericardita se poate dezvolta din cauza inflamației miocardului și pericardului. Caracteristicile clinice includ durere în piept, dispnee, modificări electrocardiografice și niveluri crescute de enzime cardiace. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene sunt de obicei eficiente în tratament.
- Inocularea accidentală este cea mai frecventă consecință adversă a vaccinării împotriva variolei. Vaccinia se poate răspândi în alte zone mucocutate producând leziuni dacă pacientul atinge locul gol de vaccinare sau leziunea rezultată și nu reușește să se spele pe mâini imediat. Această afecțiune se rezolvă de obicei fără morbiditate semnificativă.
- Vaccinia generalizată apare dacă virusul vacciniei intră în circulație ducând la o erupție veziculară focală sau extinsă. Apare la 6-9 zile după vaccinare și dispare de la sine.
- Eczema vaccinatum indică apariția eritemului generalizat, a pruritului și a veziculelor la pacienții cu eczemă activă sau rezolvată. Se asociază cu febră și mărirea ganglionilor limfatici. Dacă o mare parte a corpului este implicată, poate apărea deshidratarea din cauza exsudației lichide. Alte complicații includ infecția secundară și septicemia. Rata mortalității poate ajunge până la 40%. Administrarea promptă a imunoglobulinei vaccinale (VIG) este necesară dacă se suspectează această afecțiune.

- După vaccinare pot apărea la unele persoane encefalopatia post-vaccinală și encefalomielita post-vaccinală.
 - Encefalopatia post-vaccinală apare de obicei la copiii cu vârsta <2 ani, în general la 6--10 zile după vaccinare. Encefalomielita post-vaccinală apare la copii >2 ani, apare în general după 10 zile. Simptomele includ febră, dureri de cap, stare de rău, modificări ale funcției mentale, convulsii și comă. VIG nu este de folos.
- Vaccinia progresivă apare la persoanele imunodeprimite. Se suspectează dacă leziunea la locul de vaccinare continuă să crească în dimensiune la 15 zile sau mai mult după procedură. Pe măsură ce leziunea crește în dimensiune, ea prezintă adesea craterul central și este predispusă la infecții bacteriene secundare. Diseminarea virală prin sânge duce adesea la dezvoltarea de noi leziuni la nivelul pielii, organelor și oaselor. Tratamentul vacciniei progresive implică VIG și îngrijire riguroasă de susținere.

Î. Scrieți o scurtă notă despre ciuma.

- Ciuma, cunoscută sub numele de „moartea neagră”, este cauzată de *Yersinia pestis*, un bacil Gram-negativ, nemotil.
- Din punct de vedere istoric, trei pandemii de ciumă au ucis peste 200 de milioane de oameni, inclusiv epidemia de moarte neagră din Europa secolului al XIV-lea.
- Rămâne o infecție enzootică a șobolanilor și a altor rozătoare.
- Ciuma apare la șobolanii silvatici care se pot răspândi apoi printre mai multe specii de șobolani domestici și în cele din urmă printre oameni.
- Trei tipuri de ciumă: bubonică, septicemică și pneumonică.
- Cea mai frecventă cale de infecție la om este după mușcătura unui purice de șobolan infectat cu ciuma. Infecția poate apărea și prin contactul direct cu țesuturile sau fluidele infectate de la animalele bolnave sau moarte infectate cu ciumă, prin expunerea oamenilor la picăturile respiratorii de la animalele infectate, în special pisici cu pneumonie cu ciumă sau prin expunerea de laborator la bacteriile ciumă. Răspândirea de la persoană la persoană a cumei bubonice și septicemice, dar fără pneumonie secundară, nu are loc. Ciuma pneumonică este foarte contagioasă.
- Y. pestis* pare a fi un agent candidat bun pentru un atac bioterorist. Utilizarea unei forme aerosolizate a acestui agent ar putea provoca un focar exploziv de pneumonie primară de ciumă în populația expusă sau, alternativ, bacteriile ar putea fi utilizate pentru a infecta populația de rozătoare și a precipita un focar secundar la oamenii care trăiesc în condiții precare.

Caracteristici clinice

Ciuma bubonică

- Ciuma bubonică se prezintă la 2-8 zile de la expunere. Caracteristicile includ febră mare, frisoane, stare generală de rău, vărsături și ganglioni limfatici umflați acut, de obicei în zona inghinală sau axilă. Acestea se numesc buboi care sunt rareori fluctuanți sau supurativi.
- Alte manifestări includ apatia, confuzia, frica, anxietatea, oliguria sau anuria, tahicardia și hipotensiunea.
- Fără tratament specific, complicațiile sunt frecvente și includ septicemia secundară, pneumonia secundară și meningita.
- Rata mortalității pentru ciuma bubonică netratată este de 60%.

Ciuma septicemică

- Ciuma septicemică poate apărea ca o complicație a cumei bubonice netratate sau a cumei pneumonice (ciuma secundară a septicelor). Se poate dezvolta și în absența semnelor evidente ale oricărei boli primare (ciumă septicemică primară).
- Ciuma septicemică se prezintă cu febră mare, frisoane și stare de rău, dar fără nicio mărire a ganglionilor limfatici. Pacienții pot dezvolta șoc septic și DIC cu vasculită, peteșii, purpură și echimoze mari care pot imita meningococemia.
- Gangrena regiunilor acrale, cum ar fi vârful nasului sau degetele de la mâini și de la picioare, din cauza trombozei arterelor mici poate apărea în stadii avansate ale bolii (Moartea Neagră).
- Lăsată netratată, mortalitatea se apropie de 100%.

Ciuma Pneumonică

- Ciuma pneumonică poate apărea prin infecție respiratorie primară sau ca o complicație a formelor bubonice și septicemice ale bolii (pneumonie secundară).
- Forma primară apare în 1-6 zile de la expunere.
- Începe brusc cu dureri de cap intense și stare de rău, febră mare, vărsături, dureri abdominale, diaree și prosternare marcată. Durerea toracică, tusea, dispneea și hemoptizia apar ulterior.
- Insuficiența respiratorie se dezvoltă rapid cu șoc septic și mortalitatea este mare. Fără antibiotice, boala este fatală la aproape toți pacienții în decurs de 2 sau 3 zile.

Diagnostic

- Număr de leucocite >20.000/mm³ și/sau trombocitopenie în 50% cazuri.
- Frotiurile de sânge, spută, aspirat bubo și lichidul cefalorahidian pot fi colorate cu coloranții Gram, Giemsa sau Wayson pentru

a demonstra colorarea bipolară a cocobacililor (aspectul acului de siguranță).

- Culturi de diverse fluide tisulare.
- Diagnosticul serologic este posibil, dar este posibil ca anticorpii să nu fie detectabili atunci când pacientul se prezintă pentru prima dată.
- La pacienții cu ciuma pneumonică radiografia toracică arată semne de consolidare multilobară, carii sau bronhopneumonie.
- Ciuma septicemică este adesea asociată cu constatările de laborator ale DIC.

Tratament

- Cu utilizarea promptă a antibioticelor, rata mortalității scade sub 5% pentru ciuma bubonică și sub 10% pentru ciuma septicemică și pneumonică.
- Medicamentele eficiente includ streptomicina (15 mg/kg BID), gentamicina (2,5 mg/kg TID), ciprofloxacina (500 mg BID), ofloxacina (400 mg BID), levofloxacina (500 mg BID) și doxiciclină (100 mg BID). Durata totală a tratamentului este de 10 zile.

Profilaxie

- Prevenirea transmiterii de la om la om de la pacienții cu pneumonie ciuma poate fi realizată prin implementarea procedurilor standard de izolare până când au fost administrate cel puțin 4 zile de tratament cu antibiotice. Pentru celelalte tipuri clinice de boală, pacienții trebuie izolați în primele 48 de ore de la inițierea tratamentului. Lucrătorii din domeniul sănătății trebuie să poarte aparate respiratorii de înaltă eficiență.
- Persoanele de contact trebuie să primească tetraciclină (500 mg BID), doxiciclină (100 mg BID), ciprofloxacina (500 mg BID), ofloxacina (400 mg BID) sau levofloxacina (500 mg BID) timp de 7 zile.

Î. Scrieți o scurtă notă despre botulism.

Î. Care sunt utilizările clinice ale toxinei botulinice?

- Este cauzată de toxinele (botulinum) produse de *Clostridium botulinum*, o bacterie anaerobă, care formează spori. Este cea mai puternică otrăvă cunoscută și este letală la doze de până la 0,05 μ g. Există șapte tipuri de toxine etichetate ca A to G.
- Cele mai multe cazuri de botulism rezultă din alimentele contaminate care sunt servite insuficient gătit; temperatura mai mare de 85° C inactivează toxina.
- Botulismul apare din absorbția toxinei prin suprafața mucoasei, absorbția intestinală fiind mult mai frecventă decât intoxicația pulmonară și a plăgilor.
- După absorbție, toxina botulină blochează eliberarea acetilcolinei la nivel presinaptic. Aceasta are ca rezultat blocarea la joncțiunea neuromusculară, terminalele parasimpatice postganglionare și ganglionii autonomi.

Clasificare

- alimentar apare din cauza ingerării toxinei preformate în alimente contaminate. Este cea mai comună formă de botulism.
- Botulismul plăgii se dezvoltă din toxina produsă de infectarea unei plăgi.
- Botulismul infantil rezultă din ingestia de spori, care la germinarea în intestin, produc toxina.
- Botulismul prin inhalare poate apărea din cauza eliberării de spori aerosolizați (bioterrorism).

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație variază de la 2 ore la 8 zile.
- Prezentarea inițială include simptome gastrointestinale urmate rapid de implicarea nervilor cranieni, provocând diplopie, disfagie și disartrie.
- Urmează paralizia motorie progresivă descendentă și apoi paralizia diafragmatică și moartea.
- Ocazional poate apărea disfuncția parasimpatică, care produce uscăciunea gurii, ileus paralytic și pupile dilatate, nereactive.
- Febra este absentă și pacienții sunt atenți și orientați, deși poate fi prezentă o ușoară somnolență.
- Botulismul plăgii este similar, cu excepția faptului că nu apar tulburări gastro-intestinale.
- Botulismul sugarului se caracterizează prin apariția constipației, urmată de slăbiciune în supt, plâns sau înghițire. Aceasta este urmată de slăbiciune progresivă a mușchilor bulbari și ai extremităților.

Diagnostic

- Diagnosticul botulismului se bazează pe caracteristicile clinice.
- Toxina poate fi demonstrată în sânge (transportat prin alimente) sau scaune (botulism infantil).
- Cultură pentru organisme din rană.
- Condițiile adesea confundate cu botulismul includ sindromul GB, miastenia gravis, paralizia căpușelor, difteria și hipermagneziemia.

Tratament

- Include îngrijire de susținere cu ventilație asistată, prevenirea infecției secundare și administrarea de antitoxină botulină heptavalentă ecvină sau de imunoglobuline botulinice umane (nu sunt disponibile în India).

Aplicarea clinică a toxinei botulinice

- Tipurile A și B au fost aprobate pentru uz clinic.
- Slăbiciunea indusă de toxină durează de obicei aproximativ 3 luni. Prin urmare, sunt necesare injecții suplimentare la intervale regulate, iar intervalul variază foarte mult în funcție de doză și susceptibilitatea individuală.
- Utilizați f ul în:
 - Blefarospasm
 - Spasm hemifacial
 - strabism
 - Distonia cervicală (torticolis) și alte distonii
 - Crampe ale scriitorului, ticuri
 - Spasticitate
 - Hiperhidroză focală
 - Vezica neurogenă
 - Cosmetic (înlăturarea liniilor de încruntare).
- Efectele adverse evidente se datorează injectării unei doze prea mari sau difuzării toxinei în locuri neintenționate. Aceasta poate lua forma unei slăbiciuni excesive a mușchilor injectați sau a slăbiciunii mușchilor adiacenți mușchilor injectați (de exemplu, disfagie sau disfonie după injectarea mușchilor gâtului).

Î. Descrieți etiologia, caracteristicile clinice, complicațiile, diagnosticul și gestionarea tusei convulsive.

- Tusea convulsivă este cauzată de *Bordetella pertussis*, un cocobacil Gram negativ.
- Modul de răspândire este prin infecția cu picături.
- Perioada de incubație este de aproximativ 7-14 zile.

Caracteristici clinice

- Prima etapă (faza catarrală) se caracterizează printr-un catar respirator superior foarte infecțios cu rinită, conjunctivită și tuse neproductivă. Această etapă durează aproximativ 1 săptămână.
- Stadiul paroxistic distinctiv care urmează este caracterizat de accese severe de tuse. Această etapă durează de la una până la câteva săptămâni. Paroxisme de tuse sunt asociate cu uital caracteristic și pot produce cianoză. Pertussis este cel mai contagioasă în stadiile catarrale și paroxistice incipiente.
- Stadiul paroxistic este urmat de stadiul de convalescență în care are loc o rezoluție lentă a convulsiei, deși tusea poate persista câteva săptămâni până la luni.
- Prezentarea atipică include:
 - Adolescenții și adulții vaccinați anterior pot avea simptome paroxistice mai puțin severe.
 - Copiii care sunt complet vaccinați au cursuri mai scurte de boală decât copiii vaccinați incomplet. Copiii de sex feminin mai mari de 3 ani pot avea paroxisme mai severe decât copiii de sex masculin de aceeași vârstă.

Complicații

- | | |
|-------------------|---------------------------|
| • Bronhopneumonie | • Convulsii |
| • Atelectazie | • Hemoragie conjunctivală |
| • Bronsiectazie | • Ulcerația frenului |
| • Encefalită | • Prolaps de rect |

Diagnostic

- Limfocitoza din sângele periferic poate fi observată în cazuri bine stabilite.
- Diagnosticul poate fi confirmat prin izolarea *Bordetella pertussis*. Un tampon din poliester al nazofaringelui este mai eficient decât un tampon al gâtului sau al narii anterioare. Tamponul din poliester trebuie introdus în baza unei nari și lăsat în faringele posterior timp de 10 secunde înainte de retragere.
- PCR pentru detectarea *B. pertussis*.
- Test cu anticorpi fluorescenți direct.

management

- Începerea antibioticelor în faza catarală este utilă, dar în etapele ulterioare poate să nu reducă durata bolii, deși este utilă în reducerea transmiterii. Eritromicina timp de 7-14 zile este tratamentul recomandat. Azitromicina și claritromicina sunt la fel de eficiente și au efecte secundare mai mici decât eritromicina. S-a demonstrat că trimetoprim/sulfametoxazol reduce transmiterea pertussis și este un tratament alternativ pentru pacienții care sunt alergici la macrolide.
- Un inhibitor de tuse precum metadona poate reduce severitatea paroxismelor de tuse.
- Steroizii, antihistaminicele, [3-agoniștii și imunoglobulinele nu s-au dovedit a fi benefice.

Prevenirea

- Pacienții sunt considerați contagioși până la 3 săptămâni după încheierea stadiului paroxistic dacă nu sunt tratați în stadiul cataral. Dacă antibioticele au fost administrate în timpul fazei catarale, pacientul este considerat infecțios până la 5 zile după începerea tratamentului cu antibiotice. Prin urmare, contactele apropiate ale pacienților ar trebui să primească macrolide, în special dacă aceștia nu sunt vaccinați.
- Imunizarea activă cu vaccin DPT este eficientă în prevenirea bolii. Imunitatea începe să scadă la 4-12 ani de la vaccinare, determinând susceptibilitatea adolescenților și adulților. Vaccinul poate provoca rareori convulsii și leziuni neurologice. Vaccinurile aceluare aprobate în prezent produc mai puține reacții adverse decât vaccinurile cu celule întregi și au o eficacitate similară. Un vaccin triplu care conține toxoid tetanic, toxoid difteric redus și pertussis aceluare (Tdap) este aprobat pentru utilizare la adolescenți și adulți.

Q. Descrie febrile enterice.**Î. Scrieți note scurte despre febra tifoidă și paratifoaidă.****Î. Explicați pe scurt despre starea cronică de purtător în febra tifoidă.**

- Febra enterică include febra tifoidă cauzată de *Salmonella typhi* (cunoscută și ca *Salmonella enterica* serovar Typhi) și febra paratifoaidă cauzată de *S. paratyphi* A și B (*Salmonella enterica* serovar Paratyphi A, B). O serie de sindroame clinice, inclusiv boala diareică, este cauzată de un număr mare de serovaruri nontifoideale de *Salmonella*; ocazional pot produce și boli invazive.
- Bacili Gram negativi, flagelați, nesporulați și anaerobi facultativi.
- Aceste organisme sunt transmise pe cale fecal-oral, de obicei de către purtători, adesea manipulatori de alimente, prin contaminarea alimentelor, laptelui sau apei.
- Perioada de incubație a febrei tifoide este de aproximativ 10-14 zile, dar cea a paratifoidei este ceva mai scurtă.

Patogeneza

- Bacilii tifoizi ajung în intestinul subțire, patrund în mucoasa și intra în limfatica intestinală prin platuri Peyer pentru a fi transportați în sânge. Bacilii sunt diseminați în tot organismul și are loc multiplicarea intracelulară. Organismele reintră în fluxul sanguin producând bacteriemie atunci când toate organele sunt expuse în mod repetat la bacilii tifoizi.

Caracteristici clinice

- Boala se prezintă de obicei cu febră asociată cu dureri de cap, stare de rău și frisoane. În unele cazuri, se observă o creștere zilnică, asemănătoare treptelor, a temperaturii la $4^{\circ}41^{\circ}\text{C}$ (modelul „scăriță”). Semnul distinctiv al febrei tifoide este febra prelungită, persistentă, care durează adesea 4-8 săptămâni la pacienții netratați.
- Manifestările intestinale precoce includ constipație, în special la adulți sau diaree ușoară la copii, asociată cu sensibilitate abdominală.
- Poate fi prezentă hepatosplenomegalie ușoară, iar ficatul poate fi sensibil.
- Poate exista bradicardie în raport cu înălțimea febrei („bradicardie relativă”).
- Petele caracteristice trandafirii sau „petele roz-roșii” pot fi observate pe piept și abdomen în timpul primei săptămâni. Aceste leziuni rezultă din embolie bacteriană. Sunt macule mici, de 2-4 mm, de culoare roșie pal, care se albesc la presiune. De obicei durează doar 2-3 zile. *Salmonella* poate fi cultivată din biopsia acestor leziuni.
- Adesea, la sfârșitul primei săptămâni, constipației este succedată de diaree și distensie abdominală, cu sensibilitate în fosa iliacă dreaptă. Scaunele sunt descrise în mod caracteristic ca „supă de mazăre” deoarece fecalele sunt libere și de culoare verzuie.
- Până la sfârșitul celei de-a doua săptămâni, pacientul se poate îmbolnăvi profund. Până în a 3-a săptămână, toxemia crește și pacientul poate trece în comă și poate muri.
- Complicațiile intestinale apar adesea în a 3-a sau a 4-a săptămână de boală.

Complications of typhoid	Toxemie, deshidratare, insuficienta circulatorie periferica, DIC
• General	Perforarea intestinului, hemoragie intestinală
• Gastrointestinal	Delirium, psihoză, comă, catatonie, meningită, encefalopatie, nevrită periferică, surditate
• Neurological	Miocardita, endocardita, pericardita, pielonefrita, glomerulonefrita, osteomielita, artrita, periostita, pneumonia, hepatita, tromboflebita
• Miscellaneous	

Diagnostic

- Numărul de celule albe poate indica leucopenie cu limfocitoză relativă.
- Culturi: Pozitivitatea maximă a hemoculturii se găsește în prima săptămână de boală. La începutul bolii, cultura de aspirat de măduvă osoasă va produce organismul, chiar și după un scurt tratament antibiotic anterior. Culturile de scaun și urină devin pozitive în a 3-a săptămână.
- Testul Widal: Acest test detectează anticorpii aglutinanți la antigenele O, H și Vi ai *S. typhi* și antigenele H ai *S. paratyphi* A și B. O creștere de patru ori a titrului de anticorpi în probele pereche este un criteriu bun, dar de aplicare practică limitată.
 - Antigenul O este antigenul somatic (componenta peretelui celular lipopolizaharid) al *S. typhi* și este împărtășit de *S. paratyphi* A, *paratyphi* B, alte specii de *Salmonella* și alți membri ai familiei *Enterobacteriaceae*. Anticorpii împotriva antigenului O sunt predominant IgM, cresc la începutul bolii și dispar devreme. În absența imunizării recente, un titru ridicat de anticorpi O (= 1:320) este util, dar nu specific pentru tifoidă.
 - Antigenele H sunt antigene flagelare ale *Salmonella typhi*, *paratyphi* A și *paratyphi* B. Anticorpii împotriva antigenelor H sunt atât IgM, cât și IgG, cresc târziu în boală și persistă mai mult timp. Acești anticorpi au, de asemenea, reactivitate încrucișată largă.
 - Antigenul Vi este un antigen virulent, iar anticorpii Vi cresc de obicei mai târziu, după 3-4 săptămâni de boală și sunt de puțin folos în diagnosticul precoce.
- Alte teste serologice
 - Un imunotest cu enzimă punct care detectează anticorpii IgG și IgM împotriva unei proteine membranei exterioare de 50 KD distincte de antigenul somatic (O), flagelar (H) sau capsular (Vi) al *Salmonella typhi* are o specificitate și o sensibilitate variabile.
 - Detectarea antigenului (Vi) prin ELISA, electroforeză contraimună și teste de coaglutinare.
- Metode moleculare
 - PCR pentru a detecta flagelina, gena somatică și gena Vi

Tratament

- Managementul general include repaus la pat, izolarea și menținerea nutriției și aportului de lichide.
- Terapia cu antibiotice. Mai multe antibiotice sunt eficiente în febra enterică. Diferite regimuri sunt date ca:
 - Cloramfenicol în doză de 3-4 g/zi până la scăderea febrei, urmat de 2 g/zi, pentru o durată totală de 14 zile
 - Amoxicilină 4-6 g/zi în patru prize divizate timp de 14 zile
 - Cotrimoxazol (trimetoprim 640 mg plus sulfametoxazol 3200 mg) în două prize pe zi, timp de 14 zile
 - Ciprofloxacină 500-750 mg de două ori pe zi timp de 14 zile
 - Ofloxacină 400-800 mg/zi timp de 14 zile
 - Ceftriaxonă 75 mg/kg/zi timp de 7-14 zile
 - Cefotaxima 50-75 mg/kg/zi timp de 7-14 zile
 - Cefixim 400 mg de două ori pe zi timp de 10-14 zile
 - Azitromicină 1 g o dată pe zi timp de 5-7 zile
 - Aztreonam 50-100 mg/kg/zi timp de 14 zile
- Anumite tulpini de *S. typhi*, în special în India, sunt rezistente la cloramfenicol, amoxicilină și cotrimoxazol. Acești pacienți trebuie tratați cu ciprofloxacină. Acestea se numesc tulpini multirezistente.
- Chiar și tulpinile care sunt sensibile la ciprofloxacină in vitro pot să nu răspundă la tratamentul cu ciprofloxacină. Aceste tulpini sunt de obicei rezistente la acidul nalidixic atunci când sunt testate in vitro (NARST – *Salmonella typhi* rezistentă la acid nalidixic). Acești pacienți necesită o durată mai lungă de tratament cu ciprofloxacină sau cu ceftriaxonă.
- Odată cu utilizarea crescândă a chinolonelor, multe tulpini izolate au arătat susceptibilitate la antimicrobienele tradiționale de primă linie.
- Corticosteroizi. Pacienților cu toxemie severă, manifestări ale sistemului nervos central și CID li se administrează intravenos dexametazonă 3 mg/kg ca doză de încărcare, urmată de 1 mg/kg la fiecare 6 ore, timp de 24 de ore.
- Complicațiile tardive ale perforației și hemoragiei intestinale apar în a 3-a sau a 4-a săptămână de boală. Managementul acestor complicații depinde de disponibilitatea unor facilități medicale sofisticate și de starea clinică a pacientului.

Statul purtător în tifoidă

- Aproximativ 3-5% dintre pacienți devin purtători asimptomatici pe termen lung. Mulți purtători nu prezintă antecedente de febră tifoidă și probabil au avut o infecție ușoară nediagnosticată.
- Purtătorii cronici au, în general, peste 50 de ani, se găsesc mai frecvent la femei și au adesea calculi biliari. *S. typhi* rezidă în vezica biliară și chiar în interiorul pietrelor. Ele ajung intermitent în lumenul intestinului și sunt excretate în scaun, contaminând astfel apa sau alimentele.
- Au un risc în exces de aproximativ 8 ori de a dezvolta carcinom al vezicii biliare decât persoanele care nu sunt purtători și un risc în exces de aproximativ 200 de ori de a dezvolta carcinom hepatobiliar în comparație cu persoanele care au avut tifoidă acută și au eliminat infecția.
- Starea cronică de purtător trebuie tratată cu ciprofloxacina timp de 4 săptămâni. Colectomie poate fi necesară la unii pacienți.

Prevenirea

- Cel mai important mod de a preveni febra tifoidă este o bună igienă, eliminarea adecvată a apelor uzate și tratarea adecvată a apei.
- Trei vaccinuri împotriva infecției cu *S. typhi* (nu protejează împotriva febrei paratifoide):
 - Vaccin cu celule întregi, ucis prin căldură, extras cu fenol (pentru administrare parenterală). Din cauza mai multor reacții adverse, care nu sunt disponibile în prezent.
 - Ty21a, un vaccin viu, atenuat *S. typhi*, care conține tulpina *S. typhi* Ty21a (administrare orală la persoane > 6 ani; o capsulă la două zile pentru 3 doze).
 - Vi-polizaharidă (administrare parenterală la persoane > 2 ani; doză unică).

Î. Care sunt cauzele toxiinfecțiilor alimentare? Discutați pe scurt manifestările clinice, diagnosticul și managementul toxiinfecțiilor alimentare.

- Termenul „intoxicație alimentară” sugerează un focar de boală transmisă de alimente în care un grup de doi sau mai mulți indivizi dezvoltă simptome similare în urma ingerării unui aliment comun. Cea mai comună formă de „intoxicație alimentară” este gastroenterita după consumul de alimente care conțin toxine preformate sau organisme care produc toxine în intestin. Este un diagnostic probabil atunci când debutul gastroenteritei prezintă o relație temporală puternică cu o anumită masă. (vezi Boli ale tractului gastrointestinal)
- Cauzele toxiinfecțiilor alimentare sunt prezentate în cutie.

Cauze

Infecțios

- Indus de toxine
 - Toxine preformate: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*
 - Enterotoxine produse în intestin: *Vibrio cholerae*, *E. coli* (enterotoxigenă, ETEC), *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*
- Modificări ale mucoasei
 - Alterarea mucoasei fără invazie: Rotavirus, agent Norwalk
 - Invazia mucoasei cu distrugere: *Shigella*, *E. coli* (enteroinvazivă), *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella*, *Entamoeba histolytica*, *Bacillus anthracis*

Neinfecțios

- Alergic: crustacee, căpșuni
- Non-alergic: Scrombrotoxin (pește), ciguatoxin (pește tropical), ciuperci (*Amanita phalloides*), otrăvire cu arsenic

- Tulpina producătoare de Shiga de *E. coli* 0157:H7 și, mai recent, tulpina nouă 0104:H4 (raportată din Germania) pot duce la sindrom hemolitic-uremic la multe persoane infectate, inclusiv adulți.
- Intoxicația cu ciguatera apare după consumul de pește de recif (pește tropical) contaminat cu toxine precum ciguatoxina care provine din organisme marine mici (dinoflagelate). Dinoflagelatele sunt ingerate de peștii erbivori în care toxina ciguatera este concentrată pe măsură ce trece în lanțul trofic la peștii carnivori mari și în cele din urmă la oameni. Pe lângă caracteristicile gastroenteritei acute care apar în decurs de 1-3 ore, caracteristicile neurologice se dezvoltă și în următoarele ore și includ parestezii, durere la nivelul dinților, gust metalic, vedere încețoșată și alodinie rece (atingerea obiectelor reci produce durere).
- Intoxicația cu scrombrotoxină (histamină) apare din cauza ingerării unor pești care au un conținut ridicat de histidină, de exemplu ton, sardine etc. Histidina este transformată în histamină dacă peștele este depozitat necorespunzător. Caracteristicile includ înroșirea feței, dureri de cap, palpitații, mâncărime, vedere încețoșată, crampe abdominale și diaree. Ocazional, pot apărea aritmii cardiace și hipotensiune arterială.

Caracteristici clinice și diagnostic

- Toxiinfecția alimentară se manifestă cu vărsături, diaree sau ambele, de obicei în 48 de ore de la consumul alimentelor sau băuturii contaminate. Scaunele pot fi sângeroase și pot fi asociate dureri abdominale crampe și febră.
- Cauzele neinfecțioase și toxinele bacteriene care sunt preformate în alimentele infectate produc simptome în câteva minute sau ore de la o masă, în timp ce alte afecțiuni pot să nu producă simptome până la 48 de ore.
- De obicei, există un istoric de apariție simultană a simptomelor la mai mult de un membru al unei gospodării sau al unei instituții.
- Diagnosticul se bazează pe identificarea agentului patogen specific prin cultura scaunului pacientului, vărsături sau sânge sau alimente contaminate.

management

- nespecifică include înlocuirea orală sau intravenoasă a deficitelor de lichid și electroliți și fosfat de codeină sau loper a m i de pentru controlul diareei (doar dacă pacientul nu are febră sau sânge în scaune). Loper a m i de trebuie evitat la copiii mici și la persoanele în vârstă.
- Antibioticele nu trebuie administrate de rutină, deoarece sunt de obicei ineficiente și exacerbează frecvent simptomele. Cu toate acestea, terapia cu antibiotice este indicată în cazurile selectate în care agentul patogen specific este izolat.

Î. Oferiți o scurtă descriere despre etiologia, prezentarea clinică, diagnosticul și managementul dizenteriei bacilare acute.

Q. Discutați etiologia, patogeneza, caracteristicile clinice, diagnosticul și complicațiile dizenteriei amebiane.

Î. Scrieți o scurtă notă despre colita amibiană.

- Dizenteria este o inflamație acută a intestinului gros (colită) caracterizată prin diaree cu sânge și mucus în scaune. Este cauzată de infecții bacilare și amibiene.

Dizenteria bacilară

- Dizenteria bacilară rezultă dintr-o infecție acută a tractului intestinal de către una dintre cele trei specii *de Shigella* - *S. dysenteriae*, *S. flexneri* și *S. sonnei*.
- Aceste organisme produc o endotoxină, precum și o exotoxină (toxina Shiga). Exotoxina are activitate de enterotoxină determinând secreție intestinală și proprietăți citotoxice îndreptate împotriva celulelor epiteliale intestinale.

Caracteristici clinice

- *S. sonnei* produce doar infecție ușoară. Infecția cu *S. flexneri* este de obicei mai severă, în timp ce cea din cauza *S. dysenteriae* poate fi fulminantă și poate provoca moartea în 48 de ore.
- Febră și semne de toxicitate sistemică pot fi prezente în cazuri severe.
- Semne de deshidratare și tulburări electrolitice sunt prezente în cazurile severe.
- Dizenteria este de intensitate ușoară până la severă și este asociată cu tenesmus și colici abdominale.
- Scaunele sunt mici ca cantitate și conțin sânge, mucus și exudat purulent cu puțin material fecal.
- Poate exista sensibilitate la nivelul colonului provocată în fosa iliacă stângă.
- Zgomotele intestinale sunt hiperactive.

Complicații

- Prolaps rectal.
- Megacolon toxic.
- Perforația colonului.
- Bacteremia.
- Meningism, convulsii.
- Neuropatie periferică tranzitorie.
- Sindromul Reiter (artrita reactivă) cu artrita, conjunctivită și uretrită poate urma shigeloza.
- Sindrom hemolítico-urémic, purpură trombotică trombocitopenică.

Diagnostic

- Diagnosticul depinde de izolarea organismului de culturile de scaun.
- Sigmoidoscopia arată că mucoasa este roșie și umflată. Venele submucoase sunt ascunse și se vede mucopol la suprafață.

- Imunotest enzimatic pentru detectarea toxinelor Shiga în scaune.
- PCR pentru Shigella ADN în scaune.

management

- Deficitele de lichide și electroliți trebuie corectate cu lichide intravenoase în cazurile severe.
- Codeina sau loperamida pot fi utilizate pentru a controla diareea la adulții care nu au dizenterie.
- Infecțiile cauzate de *S. dysenteriae* și *S. flexneri* trebuie tratate cu cotrimoxazol sau ciprofloxacina. Agenții de linia a doua includ azitromicina și ceftriaxona.

Colita amibiană

- Colita amibiană poate apărea sub două forme: dizenteria amibiană și colita amibiană non-dizenterică.

Dizenteria amibiană

Patogeneza

- Dizenteria amibiană rezultă din infecția intestinului gros cu *Entamoeba histolytica*.
- Cauzat de ingestia de chisturi tetranucleate care pot rămâne viabile timp de săptămâni sau luni. Cu toate acestea, acestea sunt distruse la temperaturi sub -5°C sau peste 40°C .
- După ingerare (transmitere fecal-oral) chisturile suferă o nouă diviziune nucleară și opt trofozoizi sunt eliberați în ileonul terminal. Trofozoizii sunt transportați în intestinul gros unde produc ulcerările amebiene caracteristice „în formă de balon”. Perioada de incubație este de 2-6 săptămâni.
- Cel mai adesea, infecția ramane subclinică; cu toate acestea, răspunsul anticorpilor apare în general chiar și fără invazie locală. Acești pacienți asimptomatici trebuie, de asemenea, să fie tratați pentru a preveni transmiterea altora și apariția colitei la o perioadă ulterioară.
- Un granulom localizat (amobom) care se prezintă ca o masă palpabilă în rect sau care provoacă un defect de umplere a colonului la radiografie este o complicație frecventă.
- Amebele pot pătrunde într-o radiculă venoasă portală și pot fi transportate la ficat, unde se înmulțesc și produc un abces hepatic amebian. De asemenea, pot călători în plămâni și creier.

Caracteristici clinice

- În dizenteria amibiană, există diaree intermitentă constând din unul până la patru scaune apoase, mirositoare, moale, care pot conține mucus și sânge. Flatulența și crampele abdominale sunt frecvente. Febra apare la unii pacienți.
- Examenul fizic evidențiază hepatomegalie sensibilă și sensibilitate peste cecum (tiflita amebiană), colonul ascendent și peste fosa iliacă stângă (punctul amebic sau punctul Manson-Barr).

Complicații

- Hemoragie masivă.
- Perforație și peritonită.
- Megacolon toxic în cazuri fulminante.
- Colita postdizenterică.
- Abces hepatic amebian (prezintă febră, durere în cadranul superior drept și sensibilitate intercostală pe partea dreaptă); abcesul se poate rupe în cavitatea pleurală, cavitatea pericardică, cavitatea peritoneală sau în plămâni.
- Amebiaza pleuropulmonară.
- Pericardita amibiană.
- Amebiaza cutanată.
- Fistula rectovaginală.

Diagnostic

- Examinarea scaunului: Examinarea microscopică a unui eșantion proaspăt de scaun poate demonstra trofozoizii mobili. Au un diametru de aproximativ 30 de microni, cu o ectoplasmă limpede și o endoplasmă granulară, și conțin de obicei globule roșii (trofozoizi hematofagi). Dacă un exemplar de scaun proaspăt nu poate fi examinat imediat, acesta trebuie păstrat cu un fixativ, cum ar fi alcoolul polivinilic sau păstrat la rece (4°C).
- Sigmoidoscopia: Sigmoidoscopia poate evidenția ulcerările caracteristice „în formă de balon” cu mucoasă înconjurătoare normală. Materialul aspirat sau răzuirea din ulcer sau biopsia ulcerului pot demonstra trofozoizii.
- Serologia amibiană: Testele serologice (test de hemaglutinare indirectă, ELISA sau contra-imunoelectroforeză) pot detecta anticorpi în sânge. Aceste teste sunt mai utile în amebiaza extraintestinală.

- Radiografie toracică și ecografie pentru abcesul hepatic amibian.
- Metodele mai noi includ detectarea antigenului sau ADN-ului *E. histolytica* într-o probă de scaun.

Colita amibiană non-dizenterică

- Se prezintă ca accese recurente de diaree cu sau fără mucus, dar fără sânge vizibil.
- Scaunele prezintă chisturi de *E. histolytica* sau trofozoit non-hematofag (trofozoți fără celule roșii din sânge ingerate).

Tratament

- Amebiaza intestinală invazivă se tratează cu metronidazol 800 mg de trei ori pe zi timp de 5 zile sau tinidazol 2 g pe zi în doză unică timp de 3 zile. Alte opțiuni sunt secnidazolul sau ornidazolul.
- După tratament, furoatul de diloxanidă trebuie administrat în doză de 500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile pentru a elimina chisturile lumenale. Agenții alternativi includ iodochinol, nitazoxanida și paromomicină.

Î. Cum veți diferenția dizenteria amoebiană de dizenteria bacilară la examinarea scaunului?

Caracteristici	Dizenteria amibiană	Dizenterie bacilară
Macroscopic		
• Frecvența	6-8 miscări pe zi	Peste 10 miscări pe zi
• Suma	Relativ copios	Relativ mic
• Miros	Ofensator	Inodor
• Natura	Sânge și mucus amestecate cu fecale	Sânge și mucus, fără fecale
• Culoare	Roșu închis	Roșu aprins
• Reacția	Acid	Alcalin
• Consecvență	Nu aderă la recipient	Aderent la recipient
Microscopic		
• RBC	În pâlcuri	Discret sau în rouleaux
• Celulele de puroi	Puțin	numeroși
• Macrofage	Foarte puțini	Mari și numeroase
• Eozinofile	Prezent	Rare
• Paraziți	Trofozoitii de <i>E. histolytica</i>	Zero
• Bacterii	Zero	Bacteriile mobile
• Cristale Charcot-Leyden	Prezent	Absent

Q. Explicați pe scurt despre bruceloză (febră avortului; febră Malta; febră undulată; febră mediteraneană).

- Bruceloză, o boală zoonotică, este o infecție cauzată de una dintre cele patru specii: *Brucella melitensis* (capre, oi și cămile), *Brucella abortus* (bovine), *Brucella suis* (porci) și *Brucella canis* (câini).
- *Brucella* este un organism Gram negativ.
- Rezervorul natural al brucelozii sunt animalele. Infecția umană rezultă cel mai frecvent din ingestia de țesuturi animale infectate sau de produse lactate sau direct prin piele abrazivă. Călea de inhalare este, de asemenea, observată la unii pacienți. Transmiterea de la om la om, în special de la mamă la copil, a fost descrisă rar.
- Bacilii *Brucella* interacționează cu neutrofilele și macrofagele tisulare și se răspândesc prin limfatice la ganglionii limfatici regionali, în special la ganglionii axilari, cervicali și supraclaviculari. De asemenea, organismele se pot răspândi prin fluxul sanguin în alte structuri precum măduva osoasă, ficatul, splina, oasele, endocardul, rinichii și testiculele. În aceste țesuturi se formează granuloame necrotizante.

Manifestări

Bruceloză acută (<2 luni)

- Debut acut în aproape 50% din cazuri.
- Perioada de incubație este de 2-3 săptămâni.
- Debutul este acut cu febră, stare de rău, frisoane, oboseală, slăbiciune, dureri de spate și mialgii. Pacienții sunt anorectici, pierd în greutate și au tuse și artralgii.
- Febra este clasic undulată, deși se observă și modele continue și intermitente.
- Constatările fizice includ splenomegalie (20% cazuri), limfadenopatie (15% cazuri) și hepatomegalie (10% cazuri). Sacroiliita poate apărea și cu sensibilitate la nivelul articulațiilor sacroiliace.

- Câțiva pacienți se pot manifesta cu bruceloză localizată sub formă de osteomielită, abces splenic, epididimoorhită, pneumonie, revărsat pleural și endocardită.

Bruceloza subacuta (2-12 luni)

- Similar cu forma acută, dar caracteristici mai puțin severe.

Bruceloză cronică (>12 luni)

- Bruceloza cronică este definită ca starea de rău pentru mai mult de 1 an de la debutul brucelozei. Acești pacienți pot avea febră scăzută și manifestări neuropsihiatrice. Artralgia este, de asemenea, frecventă.
- Splenomegalia este adesea prezentă.
- Alte caracteristici sunt cele observate cu caracteristici localizate ale brucelozei. Acestea sunt mai frecvente decât în soiul acut.
- Complicațiile osoase și articulare sunt cele mai frecvente complicații. Acestea includ sacroiliita, spondilita, artrita periferică, osteomielita și bursita.

Diagnostic

- Brucella poate fi cultivată din sânge, măduvă osoasă și alte țesuturi implicate. Pentru aceasta, este necesară metoda bifazică a lui Castaneda care utilizează atât un mediu solid, cât și un mediu lichid în același recipient.
- Testul de aglutinare Brucella - O creștere de patru ori a titrului de anticorpi aglutinanți (IgM) poate fi diagnostică.
- PCR pentru a detecta antigenul Brucella în sânge și țesuturi.
- Alte teste importante includ ultrasunetele și CT, radiografiile osoase și scanările cu radionuclizi.

Tratament

- Tratamentul de elecție este doxiciclină 100 mg de două ori pe zi timp de 6 săptămâni plus streptomicina (1 g de două ori pe zi) sau gentamicin (1,25-2,5 mg/kg de două ori pe zi) timp de 0-3 săptămâni. O alternativă este să se administreze doxiciclină plus rifampicină (10-15 mg/kg sub formă de una sau două doze/zi) timp de 6 săptămâni, deși este ușor inferior combinației de doxiciclină plus streptomicină. Doxiciclină este preferată față de tetraciclina.
- Pacienților grav bolnavi li se poate administra terapie triplă cu doxiciclină, aminoglicozidă și rifampicină.
- Complicațiile de spondilită și endocardită necesită cursuri lungi de tratament și eventual tratament chirurgical.

Î. Scrieți o scurtă notă despre holera și holera sicca.

- Holera este o boală acută care rezultă din colonizarea intestinului subțire de către *Vibrio cholerae*. Boala se caracterizează prin apariția epidemiei și prin diaree explozivă, severă, cu epuizarea rapidă a lichidului extracelular și a electroliților.
- Tulpina patogenă majoră are un antigen somatic (O1). Se numește serogrup O1. Are două biotipuri: Clasic și El Tor. Biotipul El Tor a înlocuit biotipul clasic ca cauză majoră a holerei. Infecția cu biotipul El Tor cauzează adesea o boală mai ușoară, deși poate apărea și diaree severă.
- Cu toate acestea, în 1992, un nou serogrup O139 (serogrupul Bengal) a provocat o epidemie în India și este încă cauza majoră a holerei în țara noastră. Caracteristicile clinice sunt similare cu cele ale serogrupului O1, dar organismul poate fi rezistent la cotrimoxazol.

Patogeneza

- *Vibrio cholerae* produce o enterotoxină puternică care este responsabilă pentru aberațiile patofiziologice ale holerei. Enterotoxina stimulează adenilat ciclaza celulelor epiteliale intestinale rezultând o diaree secretorie. Nu există leziuni demonstrabile în celulele epiteliale intestinale.
- Pe lângă acțiunea sa asupra adenilat-ciclazei, toxina îmbunătățește și secreția intestinală prin prostaglandine.
- Defectul patofiziologic al holerei este epuizarea lichidului extracelular cu hipotensiune arterială, acidoză metabolică și hipokaliemie.
- În cazurile severe, pierderea masivă de lichide poate duce la șoc hipovolemic și necroză tubulară acută care duce la insuficiență renală.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație este de aproximativ 12-48 de ore.
- Debutul exploziv al diareei apoase fără durere sau colici urmează vărsături (vărsăturile pot fi absente). Scaunul caracteristic „apă de orez” constă dintr-un lichid limpede cu pete de mucus. Câțiva litri de lichid izotonic se pot pierde în câteva ore, ducând rapid la șoc profund.
- În cazuri extreme, pot apărea semne de deshidratare severă. Pielea este rece, moale și încrețită (piele „spălătorie”) cu pierderea turgenței pielii. Tensiunea arterială scade și pulsul devine rapid și firav.
- Ocazional, apare o formă foarte severă a bolii în care pierderea de lichid în intestinul dilatat ucide pacientul înainte de apariția simptomelor gastrointestinale tipice. Aceasta este cunoscută sub numele de „holera sicca”.

Diagnostic

- Pregătirea scaunului „picătură agățată” demonstrează organismele mobile caracteristice (motilitatea săgeată).
- Cultura scaunului sau un tampon rectal poate fi folosit pentru a izola și identifica organismul.
- Teste imunologice pentru detectarea toxinei holerice sau a lipopolizaharidelor *V. cholera* 01 și 0139 direct în scaun.

Tratament

- Terapia intensă cu fluide intravenoase și electroliți trebuie continuată până când pacientul devine hemodinamic stabil și vărsăturile dispar. Soluția ideală pentru terapia intravenoasă ar trebui să conțină clorură de sodiu (5 g/L), clorură de potasiu (1 g/L) și bicarbonat de sodiu (4 g/L). Deficitul inițial de lichide trebuie înlocuit în 3-4 ore de la prezentare. Înlocuirea pierderilor în curs este, de asemenea, crucială.
- Pacienții cu holeră severă pot necesita o medie de 200-300 ml/kg de lichide izotonice în primele 24 de ore.
- Odată ce pacientul este stabil hemodinamic, alte deficite pot fi corectate oral. Anterior, soluția de rehidratare orală conținea sare comercială (NaCl) 3,5 g/L, clorură de potasiu (1,5 g/L), bicarbonat de sodiu (2,5 g/L) și glucoză (20 g/L). Cu toate acestea, în prezent, o soluție cu osmolaritate mai scăzută este recomandată la pacienții cu toate tipurile de diaree. Compoziția este clorură de sodiu (2,6 g/L), clorură de potasiu (1,5 g/L), citrat trisodic (2,9 g/L) și glucoză (13,5 g/L) cu o osmolaritate de 245 mOsm/L.
- Tratamentul de 3 zile cu tetraciclină 500 mg la 6 ore sau cotrimoxazol un comprimat dublu pe zi reduce durata sau excreția vibrioșilor și volumul total de lichid necesar pentru înlocuire.
- Doxiciclina în doză unică (300 mg) și tetraciclină (2 g) sunt de asemenea eficiente.
- Alte medicamente alternative includ ciprofloxacina (1 g s în doză unică sau 500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile), azitromicină (1 g în doză unică) eritromicina (250 mg 6 ore timp de 3 zile) și trimetoprim-sulfametoxazol.
- Suplimentarea cu zinc la copii poate fi de ajutor în reducerea severității diareei.

Profilaxie

- Chimioprofilaxia poate fi administrată folosind tetraciclină 500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile.
- Vaccinurile ucise cu celule întregi sunt disponibile ca vaccinuri orale.

Î. Discuțați etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul bolii Hansen (lepră).

Î. Descrieți reacțiile lepra și gestionarea acestora.

Î. Scrieți o scurtă notă despre eritemul nodos leproso (ENL).

Definiție

- Lepra (boala Hansen) este o boală cronică granulomatoasă, care afectează în primul rând nervii periferici și în al doilea rând implicând pielea. Organismul cauzal este *Mycobacterium leprae*, care este un bacil acid-alcool-rezistent.
- Cel mai important mod de răspândire a *M. leprae* este prin picăturile din strănutul pacienților lepromatoși, a căror mucoasă nazală este puternic infectată. Organismul poate pătrunde în organism prin mucoasa nazală sau prin inoculare prin piele. Alte căi rare includ transmiterea prin sol și prin mușcături de insecte.
- Perioada de incubație este în general de 2-6 ani.

Epidemiologie

- Prevalența globală a leprei este de 0,84 la 10.000 de locuitori.
- Două țări, India și Brazilia, reprezintă aproape două treimi din povara globală a lepră.
- În India, prevalența a fost mult mai mare (3,3 la 10.000 de locuitori) în 2003. Cu toate acestea, datorită eforturilor consecutive, din aprilie 2014, cifra este de 0,68 la 10.000 de locuitori (lepra eliminată). Un total de 1,27 lakh cazuri noi au fost detectate în perioada 2013-2014. Un total de 33 de state/teritorii ale uniunii au atins nivelul de eliminare a leprei (prevalență < 1 la 10.000 de locuitori). Cu toate acestea, Chhattisgarh, Dadra și Nagar Haveli au încă o rată de prevalență > 1 la 10.000 de locuitori.
- Scopul este de a reduce prevalența în fiecare țară la sub 1 la 10.000 de locuitori (eliminarea leprei).

Considerații bacteriologice

- *Mycobacterium leprae* este un bacil acido-alcool-rezistent care seamănă cu bacilul tuberculozei. Cu toate acestea, este mai puțin acid și alcoolic decât *Mycobacterium tuberculosis*.
- Pe frotiurile sau secțiunile colorate cu Ziehl-Neelsen, bacilii sunt văzuți individual, în aglomerări sau ca globi. Atât bacilii vii, cât și cei morți sunt colorați prin tehnica Ziehl-Neelsen. Bacilii vii apar ca niște tije colorate uniforme („colorare solidă”). Bacilii morți sunt colorați neregulat, fie pârând „fragmentați”, fie „granulați”.
- Se pare că supraviețuiește mai bine la o temperatură apropiată de 30°C, mai degrabă decât 37°C. Prin urmare, afectează pielea, nervii periferici, mucoasa căilor respiratorii superioare și alte țesuturi, cum ar fi oasele și unele viscere.

- *Mycobacterium leprae* poate fi cultivat la șoareci și armadillo, dar nu și în medii artificiale. Înmulțirea locală a organismului în picioarele șoarecilor este o tehnică utilă pentru studii.
- Indicele bacterian (BI) este densitatea bacililor din frotiuri. Include atât bacili vii, cât și bacili morți.
- Indicele morfologic (**IM**) este procentul de bacili vii, calculat după examinarea a 200 de elemente colorate cu roșu situate individual. Acesta este un indice mai sensibil pentru îmbunătățirea bacteriologică.
- Indicele SFG se bazează pe aspectul bacililor - „S” pentru solid, „F” pentru fragmentat și „G” pentru granular.

Clasificare clinicopatologică

- În stadiul incipient, boala poate fi nedeterminată și poate remite spontan sau se poate dezvolta în lepră evidentă.
- Forma determinată a bolii poate fi clasificată ca tuberculoidă (TT), borderline sau dimorfă și lepromatoasă (LL). Aceasta formează un spectru cu rezistență în scădere a gazdei. Rezistența este cea mai mare în lepra tuberculoidă (TT) și scade prin spectrul limită și este cea mai scăzută în lepra lepromatoasă (LL). Grupul borderline este subdivizat în continuare în clasele borderline tuberculoid (BT), borderline (BB) și borderline lepromatous (BL).



Prezentarea spectrului de imunitate și clasificarea leprei

LL = Lepra lepromatoasă. BL = Borderline lepromatous leprosy. BB = Borderline lepra. BT = Borderline tuberculoid lepra. TT = lepra tuberculoidă.

- Lepra lepromatoasă (LL) este una dintre formele polare. Aceasta se caracterizează prin leziuni cutanate extinse, difuze și bilateral simetrice, care conțin numeroși bacili. Nervii periferici sunt mai bine conservați decât în forma tuberculoidă.
- Lepra tuberculoidă (TT) este cealaltă formă polară. Aceasta se caracterizează prin leziuni cutanate unice sau puțin delimitate, cu afectare predominantă a nervilor periferici. Bacilii sunt de obicei absenți sau greu de demonstrat.
- Bacilii sunt prezenți în număr mare în leziunile cutanate de borderline (BB), borderline lepromatous (BL) și LL. Din acest motiv, aceste trei grupuri sunt denumite multibacilare (MB).
- Clasele BT, TT și nedeterminate (I) sunt grupate împreună ca lepră paucibacilară (PB).
- O clasificare suplimentară de către Organizația Mondială a Sănătății se bazează numai pe numărul de leziuni cutanate. Persoanele cu cinci sau mai puține leziuni cutanate sunt clasificate ca având lepră paucibacilară (PB), în timp ce persoanele cu șase sau mai multe leziuni cutanate sunt clasificate ca având lepră MB.

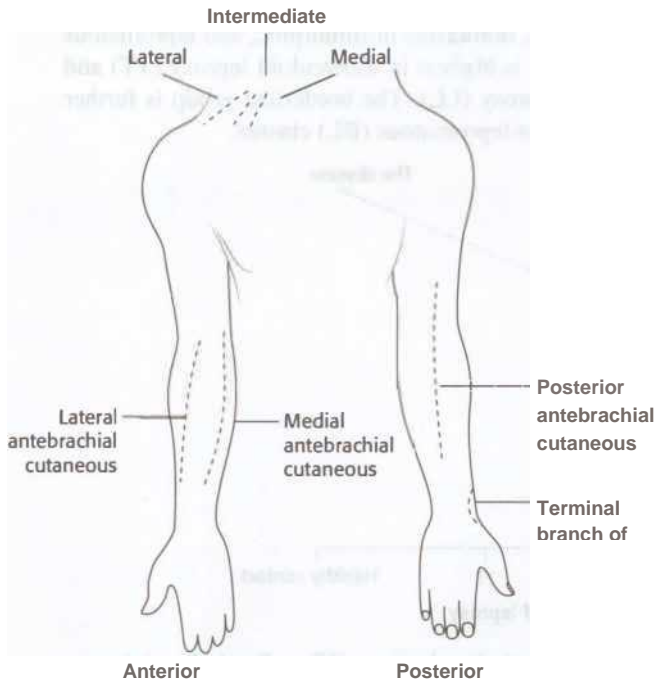
Caracteristici clinice

Lepra tuberculoidă voi)

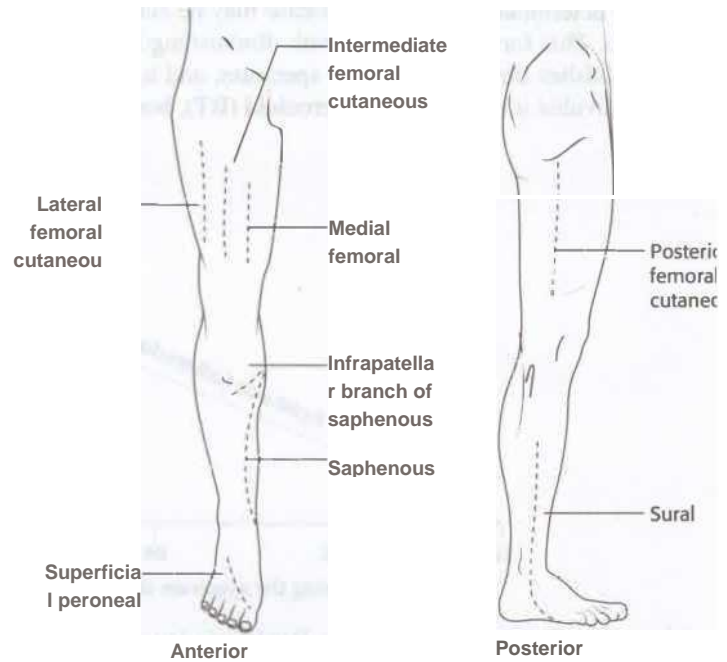
- Afectarea pielii: Manifestarea precoce este o maculă hipopigmentată, puternic delimitată și hipoestetică. Mai târziu, leziunile devin mai mari, iar marginile sunt ridicate și circulă sau rotesc. Leziunile prezintă răspândire periferică și vindecare centrală. Leziunile complet dezvoltate sunt anestezice, cu pierderea glandelor sudoripare și a foliculilor de păr.
- Implicarea nervilor: Implicarea nervilor apare precoce și este de obicei asimetrică. Nervii implicați sunt îngroșați și palpabili. O examinare de rutină ar trebui să includă palparea nervilor ulnar, peronier (popliteu lateral) și auricular mare, deoarece aceștia sunt frecvent implicați. Ceilalți nervi care sunt implicați sunt reprezentați în figură.
- Uneori, TT se poate prezenta doar cu afectarea nervilor, fără leziuni cutanate (lepră neuronală sau lepră neuritică pură).
- Implicarea nervilor senzoriali are ca rezultat disfuncții senzoriale, cum ar fi anestezia cu mănuși și ciorapi (mai frecventă în LL), ulcere plantare cronice care nu se vindecă și leziuni repetate ale mâinilor și picioarelor.
- Implicarea nervilor motori duce la o varietate de anomalii. Există slăbiciune musculară, pierdere și mai târziu paralizie, urmată de contracturi.
 - Nervul ulnar - mâna cu gheare sau „main en griffe”.
 - Nervul median - mâna maimuței sau „main de singe”.

- Nervul popliteu lateral - căderea piciorului.
- Nervul tibial posterior - degetele ghearelor sau degetele ciocanului.
- Implicarea autonomă are ca rezultat anhidroză sau hiperhidroză.
- Implicarea nervilor cranieni: Nervul facial (al șaptelea nerv cranian) este implicat în mod obișnuit, ducând la paralizie facială, lagofthalmie, keratită de expunere și ulceratii corneene care duc la orbire. Implicarea nervului trigemen (al cincilea nerv cranian) poate apărea precoce cu pierderea reflexului corneean.

Supraclavicular



Sensory nerves of



Sensory nerves of legs

Lepra lepromatosa (LL)

- Simptome nazale: Acestea sunt simptome precoce ale LL. Acestea includ anosmia, înfundarea nazală, formarea de cruste și scurgeri nazale colorate de sânge.
- Implicarea pielii. Leziunile pielii sunt macule, noduli, plăci sau papule. Maculele sunt adesea hipopigmentate. Marginile leziunilor sunt prost definite, iar centrii indurati, înălțați și convexe (aspect „farfurioară inversată”). Există și infiltrație difuză între leziuni. Locurile de predilecție sunt fața (obraji, nas, sprâncene), urechi, încheieturi, coate, fese și genunchi. Îngroșarea și nodularea urechilor și pierderea sprâncenelor laterale sunt manifestări precoce. Cu boala avansată, pielea feței și a frunții devine îngroșată și ondulată („facies leonin”).
- Implicarea nervilor: Implicarea trunchiurilor nervoase majore este mai puțin prominentă în LL, dar o anestezie „mănușă și ciorapi” este frecventă în boala avansată. De asemenea, poate apărea mononevrita multiplex.
- Implicarea osoasă apare la maini, picioare și craniu. Există o atrofie lentă și o absorbție a falangelor distale care duce la scurtarea degetelor. În picioare sunt implicate falangele, metatarsienele și oasele tarsiene. La nivelul craniului, există atrofie a coloanei nazale anterioare (contribuind la colapsul nazal) și atrofie a procesului alveolar maxilar (contribuind la slăbirea și pierderea incisivilor superiori). Aceste două modificări ale craniului sunt numite împreună „facies leprosa”.
- Alte manifestări
 - Edem bilateral al picioarelor și gleznelor.
 - Nas umflat și lat, perforație septală și colaps nazal care duc la nasul de șă.
 - Dinții incisivi superiori se pot slăbi și cădea.
 - Laringită, perforație palatinală și răgușeală a vocii.
 - Implicarea camerei anterioare a ochiului are ca rezultat keratită și iridociclită.
 - Atrofie testiculară, impotență, infertilitate și ginecomastie.
 - Mărirea ganglionilor limfatici inghinali și axilari nedureroase.
 - Amiloidoză renală, glomerulonefrită, nefrită interstitală și pielonefrită.

Lepră limită (BB)

- Manifestările clinice ale BB sunt slab definite. Există o suprapunere semnificativă a caracteristicilor clinice ale diferitelor subtipuri.

Stări de reacție sau reacții Lepra

- Cursul general al leprei poate fi întrerupt de două tipuri de reacții. Ambele forme de reacții pot apărea la pacienții netratați, dar, mai des, apar ca complicații ale chimioterapiei.

Reacție de inversare sau reacție de degradare (Reacție Lepra de tip 1)

- Acest lucru poate complica toate cele trei categorii limită, în general în primele câteva luni de tratament.
- Apare din cauza creșterii bruște a reactivității celulelor T la antigenele micobacteriene exprimate clinic prin exacerbarea inflamației pielii și a trunchiului nervos, ducând la modificări senzoriale și motorii.
- Leziunile cutanate existente dezvoltă eritem și umflături și pot apărea noi leziuni. Nervii sunt dureroși și sensibili, iar funcția nervoasă se poate pierde rapid, cu excepția cazului în care reacția este tratată prompt. Edemele mâinilor și picioarelor sunt frecvente.
- Când reacția lepră de tip 1 precede inițierea tratamentului pentru lepră, se numește reacție de degradare și pacientul devine mai lepromat histologic. Când reacția are loc după începerea terapiei, se numește reacție inversă; pacientul devine mai tuberculoid.

Eritem nodos leprosus (reacție lepră de tip 2)

- Acest lucru apare la pacienții cu borderline (BL) sau LL adesea în timpul celui de-al 2-lea an de tratament.
- Apare datorită depunerii complexe imune răspândite și supraproduției de TNF- α .
- Noduli subcutanați sensibili și inflamați se dezvoltă, de obicei, în culturi. Fiecare nodul durează o săptămână sau două, dar pot apărea culturi noi. Reacțiile severe pot fi însoțite de febră scăzută, limfadenopatie și artralgii. În plus, pot apărea irită, orhită, miozită, nevrite și edem.
- Majoritatea oamenilor au episoade multiple acute de eritem nodos leprosus (ENL) sau ENL cronice. ENL cronică este definită ca un episod care durează mai mult de șase luni. Aceasta poate include episoade unice și multiple. Puțini oameni experimentează un singur episod acut de ENL.
- După terminarea tratamentului, oamenii pot avea în continuare episoade de ENL timp de câțiva ani, deoarece au antigene micobacteriene persistente, în ciuda tratamentului antibacterian de succes.

Diagnosticul de lepră

- Secrețiile nazale de la pacienții cu LL conțin numeroși bacili.
- Demonstrarea bacililor acido-rezistenți în frotiurile cutanate realizate prin metoda inciziei răzuite este utilă la lepromatoși și LL limită. În TT, bacilii nu sunt demonstrabili. Frotiuri realizate din leziunile pielii, lobii urechilor și dorsul degetului inelar sau mijlociu.
- Implicarea nervilor periferici într-un specimen de biopsie cutanată din zona afectată este patognomonică, chiar și în absența bacililor.
- Testul la lepromină: Lepromina este o suspensie de *M. leprae* mort. Testul se face ca și testul la tuberculina, dar se citește după 4 săptămâni. Reacțiile pozitive se obțin în TT, răspunsuri negative în LL și răspunsuri negative sau slab pozitive în BB. Testul are o valoare diagnostică limitată.
- hipergammaglobulinemia este frecventă în LL care poate da teste serologice fals pozitive (VDRL, factor reumatoid și anticorpi antinucleari).
- Anticorpul IgM la PGL-1 (glicolipid-1 fenolic) sunt prezenți în 95% din LL, dar în doar 60% din TT. Acești anticorpi pot fi prezenți și la persoanele normale.

Tratament

- Principalele medicamente disponibile pentru tratamentul leprei sunt dapsona (100 mg), rifampicina (600 mg), clofazimina (100 mg), etionamida (500 mg) și tiacetazona (150 mg).
- Efectele secundare ale dapsonei includ hemoliză, agranulocitoză, hepatită și dermatită exfoliativă.
- Efectele secundare majore ale clofaziminei sunt limitate la piele și tractul intestinal. Acestea includ pigmentarea roșiatică a pielii, ihtioză, diaree și dureri abdominale crampe.
- Alte trei medicamente - ofloxacină, minociclina și claritromicina - s-au dovedit, de asemenea, eficiente împotriva lepră.

Lepra multibacilar

- Două regimuri recomandate sunt date în caseta de informații. Primul regim pentru lepra multibacilară (**MB**) este ideal, atunci când complianța este bună. Al doilea regim este recomandat de OMS, atunci când complianța este slabă. Durata tratamentului este de 1 an pentru multibacilar și 6 luni pentru PB.

Tratamentul leprei multibacilare (MB)**Regimul 1**

- Dapsonă 2 mg/kg pe zi, nu depășind 100 mg
- Clofazimină 50 mg pe zi sau 100 mg de trei ori pe săptămână
- Rifampicina, 450 mg (pentru cei care au <35 kg) sau 600 mg (pentru cei care au >35 kg), în 2 zile consecutive pe lună.

Regimul 2

- Dapsona 100 mg pe zi (autoadministrat)
- Clofazimină 50 mg pe zi (autoadministrat) plus 300 mg o dată pe lună (supravegheat)
- Rifampicină 600 mg o dată pe lună (supravegheat)

Tratamentul leprei paucibacilare (PB)

- Dapsona 100 mg pe zi
- Rifampicină 600 mg o dată pe lună (supravegheat)
- Durata tratamentului este de 6 luni, iar pacientul trebuie urmărit timp de 5 ani

Rezistența la dapsonă

- Aceasta se tratează fie cu clofazimină singură, fie prin tratament combinat cu etionamidă 500 mg pe zi și rifampicină administrată în primele 2 zile ale fiecărei luni.

Tratamentul stărilor reacționale

- În timpul stărilor de reacție, chimioterapia pentru lepră este menținută în plus față de medicamentele antiinflamatoare prezentate mai jos:
- *Reacția lepră de tip 1 (reacție de inversare)*. Cazurile ușoare sunt tratate cu aspirină 600 mg la 6 ore. Cazurile severe se tratează cu prednison 40-80 mg pe zi, reducându-se treptat pe parcursul a 3-9 luni.
- *de tip 2 (eritem nodos leprasum)*. Cazurile ușoare sunt tratate cu aspirină 600 mg la 6 ore. Cazurile severe sunt tratate cu prednison (1 mg/kg/zi). La pacienții care nu răspund la steroizi, la prednison trebuie adăugată clofazimină (300 mg/zi) sau lidomidă (100 mg de 4 ori pe zi). Dozele se reduc lent pe parcursul a 1-3 luni. Afectarea ochilor este tratată cu picături sau unguent de hidrocortizon 1% și picături de atropină 1%.

Programul Național

- Programul național de control al leprei a fost lansat de Guvernul Indiei în 1955, pe baza monoterapiei cu Dapsone.
- Terapia multidrog (MDT) a intrat în uz pe scară largă din 1982, iar Programul a fost redenumit Programul Național de Eradicare a Leprei (NLEP) în 1983.
- Programul a fost extins cu asistența Băncii Mondiale, iar prima fază a Proiectului Național de Eliminare a Leprei, susținut de Banca Mondială, a început în perioada 1993-94 și s-a încheiat în martie 2000. A doua fază a Proiectului Național de Eliminare a Leprei, susținut de Banca Mondială, a început de la 1 aprilie 2001 pentru o perioadă de 3 ani, cu obiectivul de a elimina problema de sănătate publică prin reducerea cu 20 de cazuri a problemei de sănătate publică. 1 la 10.000 de locuitori. În timpul celui de-al doilea Proiect Național de Eliminare a Leprei, NLEP a fost descentralizat către State/ Districte, iar Serviciile de Lepră au fost integrate cu Sistemul General de Asistență Medicală. MDT gratuit este acum disponibil în toate subcentrele, AMP și spitalele guvernamentale și dispensarele în toate zilele lucrătoare.
- NLEP este continuat cu Guvernul. a fondurilor Indiei începând cu ianuarie 2005. Sprijin suplimentar pentru program continuă să fie primit de la OMS și ILEP (o federație internațională a 15 organizații neguvernamentale antilepra).

Î. Explicați pe scurt despre leptospiroză.**Î. Scrieți o scurtă notă despre sindromul Weil.****Etiologie**

- Leptospira este formată din două specii: *Leptospira interrogans*, care este patogenă și *Leptospira biflexa*, care este saprofită. Termenul leptospiroză descrie o infecție cu oricare dintre subtipurile sau subgrupurile de *Leptospira interrogans*.
- Organismul este o spirochetă strâns încolăcită cu un filament axial.

Epidemiologie

- Leptospiroza este cea mai răspândită zoonoză din lume.
- Rezervoarele de infecție includ rozătoare, sconcs, vulpi, animale domestice și câini. Multe animale prezintă o excreție urinară prelungită a organismului.
- Infecția umană poate apărea fie prin contact direct cu urina sau țesutul unui animal infectat, fie indirect prin apă, sol sau vegetație contaminate. Transmiterea poate avea loc prin tăieturi, membrane mucoase (nazofaringe, conjunctivă, vagin) și, eventual, piele neabrăsată.
- Mecanismul prin care leptospirele provoacă leziuni tisulare nu este foarte clar. La începutul bolii, leziunile tisulare rezultă dintr-o leziune toxică directă datorată leptospirelor. Mai târziu în timpul bolii, deteriorarea este consecința răspunsului imun la antigenele leptospirale. Deteriorarea vaselor de sânge este frecventă care duce la vasculită.

Caracteristici clinice

- Majoritatea infecțiilor naturale apar la 7-14 zile după expunere.
- Manifestările clinice frecvent întâlnite sunt febră, cefalee, mialgie, sufuzie conjunctivală, simptome gastrointestinale precum greață, vărsături și dureri abdominale, tuse, faringită, limfadenopatie, hepatomegalie și erupții cutanate.
 - Febra este de obicei puternică, cu frisoane și frisoane.
 - Cefaleea este severă și este retroorbitală sau occipitală.
 - Mialgiile severe apar la majoritatea pacienților, mușchii coapselor și zonele lombare fiind cel mai proeminent implicați. Mialgia este însoțită de sensibilitate musculară severă și hiperestezie cutanată (causalgie).
 - Sufuzia conjunctivală este foarte utilă în depistarea bolii. Nu este o conjunctivită, ci mai degrabă o densitate roșie pericorneană sau hiperemie.
- Manifestările mai rar întâlnite sunt splenomegalia, uveita și diareea.
- Caracteristicile durează 4-9 zile.
- În multe cazuri, prima fază (faza leptospiraemică) este urmată de o perioadă de aparentă recuperare, după care simptomele se agravează din nou pentru încă 2-5 zile (faza imună). În faza a doua, meningita și iridociclita sunt mai frecvente.
 - Prima fază inițială sau „fază leptospiraemică” este numită astfel deoarece leptospirele sunt prezente în sânge și LCR în timpul acestei faze.
 - „A doua fază” sau „faza imună” ulterioară este denumită astfel din cauza prezenței anticorpilor leptospirali în sânge, a dispariției leptospirelor din sânge și a apariției culturilor de urină pozitive pentru organism.
- Prezența durerilor de cap, a febrei, a rigidității gâtului sau a durerii din cauza mialgiilor poate sugera meningită. LCR este de obicei celular în primele 7 zile de boală, deși organismele pot fi văzute. Odată cu apariția anticorpilor în ser, meningita aseptică apare la 90% dintre pacienți, cu un LCR anormal (vezi investigații).
- Alte manifestări mai rar întâlnite sunt modificarea nivelului de conștiință, encefalita, paralizia nervilor cranieni și dilatarea acută a vezicii biliare cu colecistită.

Sindromul Weil

- Sindromul Weil nu este un subgrup specific al leptospirozei; este pur și simplu leptospiroză severă.
- Se poate dezvolta ca a doua fază a unei boli bifazice sau ca o boală progresivă.
- Imaginea generală a sindromului Weil este izbitoare și se caracterizează prin icter intens, modificări ale stării mentale, hemoragie, purpură sau peteșii și insuficiență renală.
 - Prima manifestare a bolii severe este de obicei icterul care se dezvoltă între a 5-a și a 9-a zi. Icterul nu pare să se datoreze leziunilor hepatocelulare, dar pare să fie mai mult legat de colestaza sepsisului.
 - Insuficiența renală se poate dezvolta concomitent sau mai târziu, cu oligurie progresivă și insuficiență renală din necroză tubulară acută.
 - Manifestările hemoragice sunt frecvente și includ purpură și peteșii care apar pe mucoasa bucală, vaginală sau conjunctivală. Alte manifestări hemoragice includ epistaxis, hemoptizie, sângerare gastrointestinală, hemoragie în glandele suprarenale și hemoragie subarahnoidiană.

Investigații

- Constatările urinare la începutul bolii includ hematurie microscopică, piurie și proteinurie.
- Numărul total de leucocite poate varia, dar neutrofilia de peste 70% este foarte frecventă.
- Anemia poate apărea din cauza hemolizei intravasculare, azotemiei și pierderilor de sânge din hemoragie.
- Hiponatremia este frecventă.
- Trombocitopenie și creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH).

- Testele funcției hepatice relevă o creștere a AST și ALT de până la cinci ori normal, hiperbilirubinemie conjugată și creșterea fosfatazei alcaline. Creșteri marcate ale bilirubinei cu transaminaze ușor crescute sunt caracteristici ale sindromului Weil.
- Creșterea azotului ureic din sânge (BUN) și hiperkaliemia apar în cazul insuficienței renale.
- Studiile de coagulare pot arăta o prelungire a timpului de protrombină care este reversibilă cu vitamina K.
- Nivelurile creatin fosfokinazei (CPK) sunt crescute la 50% dintre pacienții aflați în prima boală slabă. Acest lucru este util în diferențierea bolii de hepatita virală.
- Radiografia toracică poate evidenția bronhopneumonie neregulată și un mic revărsat pleural.
- Anomaliile electrocardiografice includ bradicardie, tensiune scăzută și modificări nespecifice ale unde ST-T.
- LCR poate fi anormal în până la 90% din cazuri după 7 zile de boală. Numărul de celule este crescut (dar $<500/\text{mm}^3$) cu o predominanță neutrofile. Proteinele pot fi normale sau crescute, în timp ce glucoza rămâne normală. În prezența icterului sever, se poate dezvolta xantocromie.
- Spirohetele strâns înfășurate în urină pot fi vizualizate prin contrast de fază sau microscopie în câmp întunecat.
- Anticorpul IgM pot fi detectați în sânge în a doua fază a bolii folosind testul de aglutinare microscopică (MAT).
- Demonstrarea antigenului leptospira prin radioimunotest sau ELISA.
- Diagnosticul poate fi confirmat prin cultura (pe mediu Fletcher) a sângelui în prima săptămână de boală sau a urinei ulterior. Cu toate acestea, acesta este un proces obositor.
- Metodele mai noi includ detectarea ADN-ului bacterian în diferite probe clinice.

Tratament

- O varietate de agenți antimicrobieni s-a dovedit a fi eficienți in vitro, dar medicamentele recomandate sunt prezentate mai jos:
 - Penicilina intravenoasă (1,5 milioane de unități 6 ore) sau ampicilină (1 g 6 ore) timp de 7 zile este benefică, chiar și atunci când tratamentul este început după a 5-a zi de boală.
 - Doxiciclina (100 mg oral de două ori pe zi) sau ampicilină (750 mg de patru ori pe zi) timp de 7 zile sau azitromicina (500 mg o dată pe zi), atunci când este începută în decurs de 4 zile de la debutul simptomelor, este de asemenea eficientă în cazurile ușoare.
 - Ceftriaxona (1 g de două ori pe zi) s-a dovedit, de asemenea, a fi eficientă.
- Insuficiența renală și icterul necesită o atenție meticuloasă a terapiei cu fluide și electroliți. Insuficiența renală poate necesita dializă. Transfuzia schimbătoare poate fi benefică în hiperbilirubinemia severă.
- Anemia și trombocitopenia pot necesita transfuzii de sânge.

Î. Ce este candidoza (moniliaza)?

- Infecția pielii sau a membranelor mucoase (de exemplu, cavitatea bucală și vaginul) se numește moniliază.
- *Candida albicans* este cea mai frecventă cauză a candidozei.
- Candidoza invazivă se poate datora și speciilor de *Candida non-albicans* (de exemplu *C. glabrata*). Unele dintre acestea sunt rezistente la fluconazol.
- Provoacă următoarele afecțiuni de importanță medicală:
 - Afdul bucal. Condițiile care favorizează infecția orală cu *Candida* includ utilizarea de antibiotice cu spectru larg, xerostomia, disfuncția imună (de exemplu, diabetul, terapia imunosupresoare, infecția cu HIV etc.) sau prezența protezelor amovibile. În plus, aproximativ unul din patru pacienți cu lichen plan va avea candidoză suprapusă.
 - Candidoza vaginală apare mai frecvent la diabetici.
 - Candidoza cutanată prezentându-se ca infecție intertriginoasă, paronichie, balanită, prurit ani, candidoză vulvală (la femeile diabetice) și candidoză scrotală.
 - Candidoza mucocutanată cronică la pacienții imunocompromiși cu leucemii, limfoame și **SIDA**.
 - Candidoza esofagiană care se prezintă ca disfagie și durere retrosternală.
 - Candidoza tractului urinar care se prezintă cu abces renal hematogen și afte vezicale.
 - Diseminarea hematogenă a *Candida* (candidoză invazivă sau candidemie) prezentând abcese retiniene extinzându-se în umoarea vitrească, candidoză pulmonară, endocardită, meningită cronică și artrită.

Tratament

- Aplicarea locală a agenților antifungici precum nistatina, clotrimazolul sau miconazolul
- Înghițirea suspensiei de nistatină sau suptul clotrimazolului pentru candidoza esofagiană
- Agenți antifungici sistemici: ketoconazol (200-400 mg/zi), fluconazol (200 mg/zi) sau itraconazol 100 mg (200 mg în candidoza esofagiană) pe zi timp de 2 săptămâni. Pentru candidoza esofagiană, terapia se prelungește timp de 3 săptămâni sau 2 săptămâni după ce simptomele dispar, oricare dintre acestea este mai lungă.
- Infecțiile sistemice severe pot necesita fluconazol intravenos (6 mg/kg/zi) sau amfotericină B. Echinocandinele sunt o clasă mai nouă de antifungice care includ caspofungin, micafungin și anidulafungin. Acești agenți au

toxicitate limitată, sunt siguri în prezența insuficienței renale sau hepatice, au interacțiuni medicamentoase minime și, important, au activitate cu spectru larg împotriva majorității *Candida* spp.

Î. Discutați pe scurt despre 13-lactamaze.

Î. Scrieți o scurtă notă despre metalo-!3-lactamaza din New Delhi (NDM-1).

13-lactamaze

- Producția de 13-lactame este cel mai important factor care contribuie la rezistența la antibiotice 13-lactamice la bacteriile Gram-negative.
- !3-lactamazele sunt enzime bacteriene care inactivează antibacterienii 13-lactamice prin hidroliză, ceea ce are ca rezultat compuși ineficienți. Nu sunt eficiente împotriva cefalosporinelor de generație superioară, de exemplu cefotaximă, ceftazidimă, ceftriaxonă sau cefepimă.
- Mai mulți inhibitori ai 13-lactamazelor cu serină (acid clavulanic, sulbactam și tazobactam) în combinație cu !3-lactamaze au fost utilizați pentru a reduce rezistența datorită prezenței 13-lactamazelor.

13-lactamaze cu spectru extins (ESBL)

- Mai multe izolate de *Enterobacteriaceae* și *Pseudomonas* produc 13-lactamaze mai noi. Aceste enzime includ cefamicinaze mediate de plasmide, 13-lactamaze cu spectru extins (ESBL) și enzime sau carbapenemază care hidroliză carbapenem.
- ESBL-urile sunt un grup de enzime care au capacitatea de a hidroliza și de a provoca rezistență la oxiiimino-cefalosporine (cefotaximă, ceftazidimă, ceftriaxonă, cefuroximă și cefepimă) și monobactami (aztreonam), dar nu și la cefamicine (cefoxitin, cefoxitin, cefopenem, carbapenem, cefepim) doripenem și ertapenem).
- Aceste enzime sunt, de asemenea, inhibitate de inhibitorii clasici de 13-lactamaze, cum ar fi acidul clavulanic, sulbactam și tazobactam.
- ESBL-urile sunt adesea localizate pe plasmide mari care adăpostesc și gene pentru rezistența la alte clase de antimicrobiene care includ rezistența la aminoglicozide și cotrimoxazol. Acest lucru complică selecția antimicrobiene în special la pacienții cu infecții grave, cum ar fi bacteriemia.
- Antimicrobienele care sunt utilizate în mod regulat pentru terapia empirică a infecțiilor grave cu debut comunitar, cum ar fi cefalosporinele de generația a treia (de exemplu cefotaximă și ceftriaxonă), nu sunt adesea eficiente împotriva bacteriilor producătoare de ESBL.
- Ca urmare a acestor preocupări majore, carbapenemele, inclusiv imipenem, meropenem, doripenem și ertapenem, au devenit larg recunoscute ca clasa de medicamente de primă alegere pentru tratamentul infecțiilor grave datorate bacteriilor producătoare de ESBL. Piperacilină/tazobactam este, de asemenea, utilă pentru tratamentul unor infecții cu agenți patogeni care produc ESBL. Tigeciclina a demonstrat o activitate excelentă împotriva izolatelor de *E. coli* producătoare de ESBL.

New Delhi metalo-!3-lactamaza (NDM-1)

- O nouă metalo-!3-lactamază (MBL) codificată de o nouă genă *bla* (NDM-1) la *Enterobacteriaceae*. Este o enzimă carbapenemază betalactamaza.
- A fost raportat pentru prima dată la un pacient suedez, un bărbat diabetic, care s-a întors în Suedia după ce a primit tratament la un spital din New Delhi pentru absces fesier în decembrie 2009. Deoarece tratamentul anterior imediat a fost urmărit în New Delhi, a fost numit NDM-1.
- Ulterior, organisme din familia *Enterobacteriaceae* care conțin acest element genetic au fost găsite pe scară largă în India, Pakistan și Bangladesh, precum și în Marea Britanie și în multe alte țări.
- MBL-urile sunt enzime care mediază rezistența la aproape toți agenții !3-lactamici (cu excepția monobactamilor, de exemplu aztreonam), inclusiv carbapenemele.
- Strainurile purtătoare de această genă demonstrează rezistența la mai multe medicamente fiind susceptibile doar la tigeciclina și colistină.

Staphylococcal aureus (CA-MRSA) rezistent la metiliclină .

- Recunoscut pentru prima dată la mijlocul anilor 1990.
- Se referă la tulpini de MRSA observate la pacienții care se prezintă cu infecții în comunitate sau care se prezintă pentru prima dată la spitale.
- Pacienții tipici includ oameni anterior sănătoși, adesea mai tineri, cei implicați în activități de contact apropiat, de exemplu echipe sportive sau serviciul militar, în special cei care au ca rezultat abraziuni ale pielii.
- Tind să producă infecții mai agresive ale pielii și țesuturilor moi, pneumonie necrozantă, șoc septic și bacteriemie.
- În cazuri ușoare, tratamentul oral cu clindamicină, doxiciclină, cotrimoxazol sau linezolid este util. Fluorochinolonele nu trebuie utilizate pentru a trata infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi cauzate de **MRSA**.
- În cazurile severe, sunt benefice și vancomicina intravenoasă, teicoplanina, linezolid, tigeciclina și daptomicina.

Î. Discutați pe scurt ciclul de viață al parazitului malaric.

Q Prezențați pe scurt malaria stabilă și malaria instabilă.

Î. Discutați etiologia, epidemiologia, caracteristicile clinice, complicațiile, investigațiile și gestionarea - malariei.

- Malaria este o boală protozoară transmisă prin mușcătura țânțarilor *Anopheles*.
- Patru specii din genul *Plasmodium* infectează oamenii. Acestea sunt *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae*. O comparație a caracteristicilor de dezvoltare ale acestor specii este dată în casetă.
- P. falciparum* provoacă cele mai severe forme ale bolii. Infecția cu *P. vivax* este cea mai frecventă în India.

Caracteristici	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
• Ciclul eritrocitar	48 de ore	48 de ore	48 de ore	72 de ore
• Eritrocite parazitare	Toate	Reticulocite	Reticulocite	Eritrocite mature
• Recidivă	Nu	Da	Da	Nu
• Rezistentă la medicamente	Da	Nu	Nu	Nu

Ciclul de viață al parazitului

- Infecția umană începe atunci când o femelă de țânțar anopheles inoculează sporozoiții din glanda sa salivară în timpul unei mese de sânge. Ele sunt transportate rapid prin fluxul sanguin la ficat, unde intră în hepatocite.
- În hepatocit, în timpul fazei de reproducere asexuată (schizogonie intrahepatică sau pre-eritrocitară), un singur sporozoit produce mii de merozoizi. Hepatocitul umflat izbucnește și descarcă acești merozoizi în fluxul sanguin.

- În *P. vivax* și *P. infectii ovate* o parte din formele intrahepatice intra într-o fază criptobiotica în care sunt denumite hipnozoiti. Ele pot rămâne latente luni de zile înainte de a începe să se împartă. Aceste forme de somn sunt cauza recăderilor care caracterizează infecția cu aceste două specii
- În infecțiile cu *P. falciparum* și *P. malariae* nu există o fază criptobiotică și, prin urmare, nu apar recidive din ficat

- După intrarea în sânge, acești merozoizi invadează rapid eritrocitele. În interiorul eritrocitelor are loc divizarea asexuată, iar paraziții se dezvoltă prin forme „inelare” la trofozoizi și în final la schizozi care conțin merozoizi fiice. Durata acestui ciclu eritrocitar este de 48 de ore pentru falciparum, vivax și ovale, dar de 72 de ore pentru malaria. Acești merozoizi fiice sunt eliberați în fluxul sanguin prin ruperea eritrocitelor. Fiecare dintre acești merozoizi fiice este capabil să invadeze un nou eritrocit și să repete ciclul.
- O proporție minoră a merozoizilor din eritrocite poate suferi o cale diferită de dezvoltare în gametocite masculine și feminine. Gametocitele sunt ingerate de țânțar în timpul unei mese de sânge. Citele gameto masculine și feminine fuzionează în intestinul mijlociu al insectei pentru a forma un zigot. Aceasta se maturizează pentru a forma un ookinet, care pătrunde în peretele intestinal și formează un oochist. Oochistul se extinde prin diviziune asexuată, dând naștere sporozoiților care migrează spre glanda salivară a insectei. În timpul mesei de sânge, acești sporozoiți sunt inoculați următorului om, completând astfel ciclul de viață.

Epidemiologie

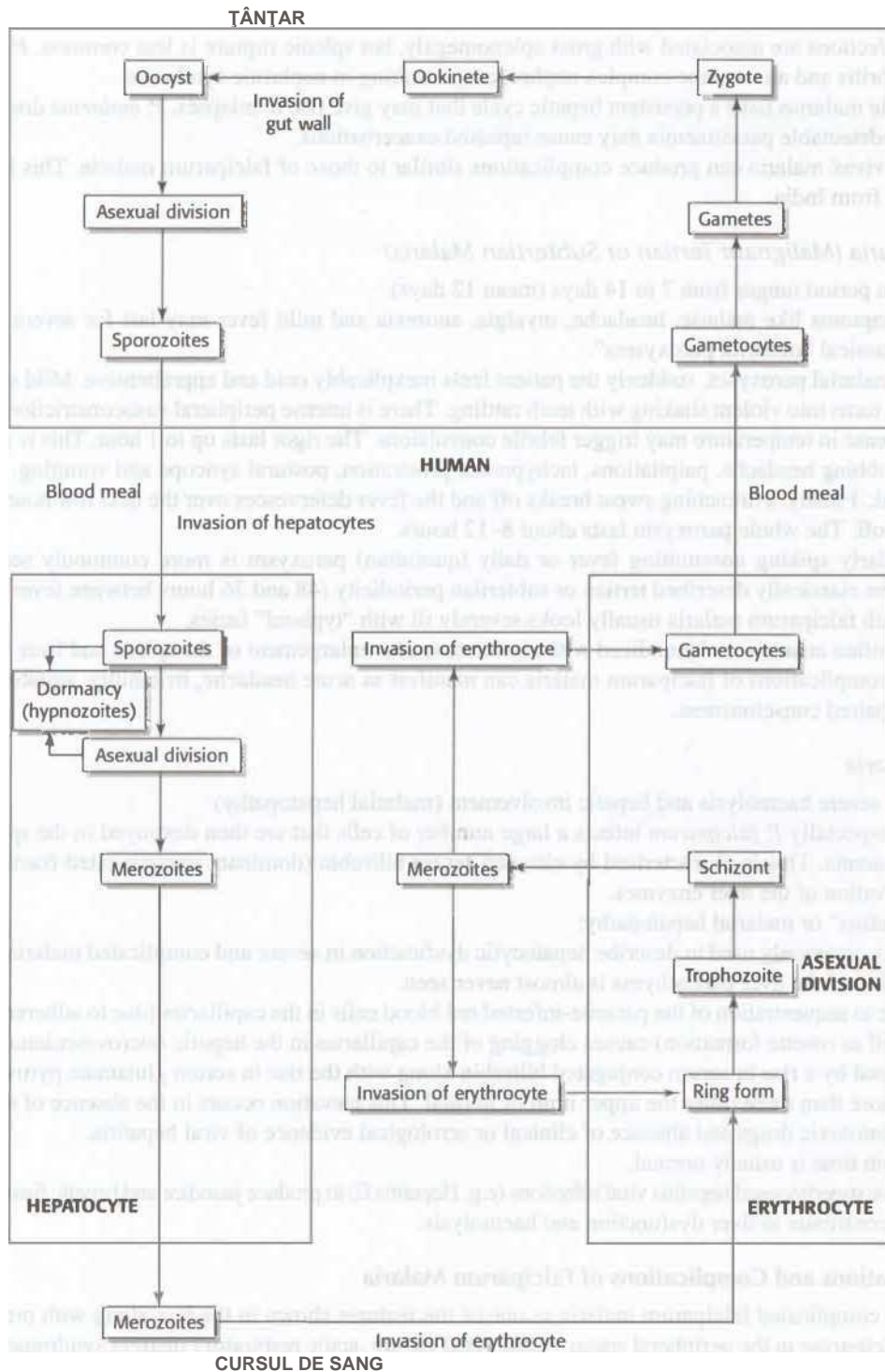
- Malaria apare în majoritatea regiunilor tropicale ale lumii.
- Endemicitatea malariei este definită în mod tradițional în termeni de rate ale splinei la copii - adică procentul copiilor cu splina palpabilă.

Termen	Rata splinei la copii
• Hipoendemică	<10%
• Mezoendemic	11-50%
• Hiperendemică	51-75%
• Holoendemic	>75%

- Malaria stabilă: În zonele holoendemic și hiperendemic unde există o transmitere intensă a malariei, oamenii sunt infectați în mod repetat de-a lungul vieții, începând din copilărie. Până la vârsta adultă, imunitatea este ridicată, iar infecțiile cu malarie sunt în mare parte asimptomatice. Aceasta se numește „malaria stabilă”. Organismul predominant în aceste zone este *P.*

falciparum.

- Malarie instabilă: în zonele hipoendemice și mezoendemice unde transmiterea malariei este scăzută, imunitatea este scăzută și boala simptomatică apare la toate vârstele. Aceasta se numește „malaria instabilă”. Organismul predominant este *P. vivax*.
- *P. falciparum* nu crește bine în celulele roșii care conțin hemoglobina F, C sau mai ales, hemoglobina S heterozigotii (AS) sunt protejați împotriva complicațiilor letale ale malariei.
- Atașarea merozoitelor la celulele roșii este mediată printr-un receptor specific de pe suprafața celulelor. În cazul *P. vivax*, acest receptor este legat de antigenul grupului sanguin Duffy (Fy^a sau Fy^b). Dacă o persoană este Duffy-negativă (cum este majoritatea populației din Africa de Vest), va fi rezistentă la infecția cu *P. vivax*.
- Rezistența la clorochină este destul de comună în partea de nord-est a Indiei. Multe tulpini de *P. falciparum* sunt rezistente la clorochină, precum și la combinația de sulfadoxină și pirimetamina (rezistență la mai multe medicamente).



Caracteristici clinice

Malaria Vivax, Ovale și Malariae

- Perioada de incubație pentru *P vivax* este de 12-17 zile, pentru *P ovate* este de 15-18 zile, iar pentru *P malariae* este de 18-40 de zile.
- Simptomele prodromale sunt mai severe în cazul infecțiilor cu *P malariae*.
- Aceste malarii „benigne” prezintă și simptome paroxistice febrile. În infecțiile cu malarie vivax și ovale, se poate observa intervalul terțian caracteristic (interval de 48 de ore între vârfurile febrei sau febră în zile alternative). În infecțiile cu *P malariae*, se poate observa intervalul cuartan (interval de 72 de ore între vârfuri sau febră la fiecare a treia zi).
- Pacienții care suferă de malarie vivax pot deveni anemici, trombocitopenici și icter ușor cu hepa tosplenomegalie sensibilă. Ruptura splinei este mai frecventă în cazul malariei vivax.
- Simptomele acute ale malariei ovale și malariae pot fi la fel de severe ca cele ale infecției cu vivax, dar anemia este mai puțin severă și riscul de ruptură a splinei este mai mic.
- cu *P malariae* sunt asociate cu splenomegalie macroscopică, dar ruptura splenică este mai puțin frecventă. *P malariae* provoacă glomerulonefrită și o nefropatie complexă imună care duce la sindrom nefrotic.
- Malaria Vivax și ovale au un ciclu hepatic persistent care poate da naștere la recidive. *P malariae* nu recidivează, dar o parazitemie persistentă nedetectabilă poate provoca exacerbări repetate.
- Ocazional, malaria vivax poate produce complicații similare cu cele ale malariei falciparum. Acest lucru a fost raportat din ce în ce mai mult din India.

Falciparum Malaria (malaria malignă terțiană sau subterțiană)

- Perioada de incubație variază de la 7 la 14 zile (în medie 12 zile).
- Simptomele prodromale precum starea de rău, cefaleea, mialgia, anorexia și febra ușoară pot dura câteva zile înainte de apariția „paroxismelor malariale” clasice.
- Într-un paroxism clasic de malarie, dintr-o dată pacientul se simte inexplicabil de rece și de teamă. Urmează un tremur ușor, care se transformă rapid în tremurături violente, cu dinți care zdrăngănesc. Există vasoconstricție periferică intensă și carne de găscă. Creșterea rapidă a temperaturii poate declanșa convulsii febrile. Rigoarea durează până la 1 oră. Aceasta este urmată de bufeuri cu cefalee pulsatilă, palpitații, tahipnee, prostrație, sincopă posturală și vărsături. Temperatura atinge apogeul. În cele din urmă, o transpirație ascuțită se desprinde și febra defervesce în următoarele ore. Pacientul epuizat doarme. Întregul paroxism durează aproximativ 8-12 ore.
- O febră neîncetată cu vârf neregulat ridicat sau paroxism zilnic (cotidian) este mai frecvent observată în malaria falciparum decât periodicitatea terțiană sau subterțială descrisă în mod clasic (48 și 36 de ore între vârfurile febrei).
- Pacientul cu malarie falciparum arată de obicei grav bolnav cu facies „tifoid”.
- Pacientul este adesea anemic și icter, cu mărire moderată și sensibilă a splinei și ficatului.
- Complicațiile neurologice ale malariei falciparum se pot manifesta sub formă de cefalee acută, iritabilitate, agitație, convulsii, psihoză și tulburări de conștiință.

Icter în malarie

- Apare din cauza hemolizei severe și a implicării hepatice (hepatopatie malarială).
- Parazitul, în special *P falciparum*, infectează un număr mare de celule care sunt apoi distruse în splină, ducând la anemie hemolitică. Aceasta se caracterizează prin creșterea bilirubinei serice (fracția neconjugată dominantă), fără o creștere semnificativă a enzimelor hepatice.
- „Hepatită malarială” sau hepatopatie malarială:
 - Acest termen este folosit în mod obișnuit pentru a descrie disfuncția hepatocitară în malaria severă și complicată; cu toate acestea, inflamația reală a parenchimului hepatic nu este aproape niciodată observată.
 - Apare din cauza sechestrării celulelor roșii din sânge infestate de paraziți în capilare (datorită aderării la celulele endoteliale precum și formării rozetei) provoacă înfundarea capilarelor în microvascularizația hepatică.
 - Se caracterizează printr-o creștere a bilirubinei conjugate serice împreună cu creșterea nivelurilor serice de glutamat piruvat transaminazei la mai mult de trei ori limita superioară a normalului. Această creștere apare în absența dovezilor de expunere la medicamente hepatotoxice și în absența dovezilor clinice sau serologice ale hepatitei virale.
 - Timpul de protrombină este de obicei normal.
- Unele cazuri au suprapuse infecții virale cu hepatită (de exemplu, hepatita E) pentru a produce icter și tulburări ale funcției hepatice.
- DIC poate contribui, de asemenea, la disfuncția hepatică și la hemoliză.

Manifestări și complicații severe ale malariei Falciparum

- OMS definește malaria complicată cu falciparum ca una dintre caracteristicile prezentate în casetă împreună cu prezența formelor asexuate de *P falciparum* în frotiul periferic. Insuficiența renală acută, sindromul de detresă respiratorie acută și icterul sunt mai puțin frecvente la copii.

- Cel mai mare risc de complicații ale malariei se găsește la persoanele neimune, copiii și femeile gravide care trăiesc în regiuni endemice.

Criterii pentru malarie severă și complicată

Complicație	Definiție
<ul style="list-style-type: none"> • Malaria cerebrală • Convulsii generalizate repetate • Anemie severă • Insuficiență renală • Detresă respiratorie 	<ul style="list-style-type: none"> Tulburări de conștiință, comă inexcitabilă Două convulsii în 24 de ore Concentrația hemoglobinei <5 g/dL Creatinina serică >3 mg/dL, oligurie Respirație acidotică, edem pulmonar, sindrom de detresă respiratorie acută
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemie • Colaps circulator sau șoc • DIC • Acidoza • Febra apelor negre • Icter • Hiperparazitemie 	<ul style="list-style-type: none"> Glicemia <40 mg/dL TA sistolică <90 mmHg, puls filiform rapid Sângerare din diferite locuri ale corpului pH <7,25 Hemoglobinurie macroscopică (urină colorată cola) Bilirubină >3 mg/dL >5% din eritrocite infestate de paraziți

Malaria cerebrală

- Malaria cerebrală este definită ca encefalopatie difuză care nu poate fi atribuită niciunei alte cauze la un pacient cu malarie falciparum.
- Convulsiile apar atât la copii, cât și la adulți, dar sunt mai frecvente la copii.
- Pot apărea hemoragii retiniene și se asociază cu un prognostic prost. Edemul papilar este rar.
- Au fost observate o varietate de anomalii tranzitorii ale mișcării ochilor, în special privirea disconjugată.
- Închiderea fixă a maxilarelor și șlefuirea dinților (bruxism) sunt frecvente.
- Pot apărea bătăuri sau un reflex de puf poate fi provocat prin mângâierea părților laterale ale gurii.
- Cele mai frecvente semne neurologice la adulți sunt cele ale unei leziuni simetrice ale neuronului motor superior. Reflexele abdominale sunt invariabil absente.
- Apar anomalii motorii precum rigiditatea decerebrată, rigiditatea decorticată și opistotonul.
- Manifestările neuropsihiatrice, semnele cerebeloase, sindroamele extrapiramidale și implicarea multiple a nervilor cranieni sunt frecvente la pacienții indieni.
- Sechelele neurologice reziduale apar la aproximativ 5% dintre adulți și 10% dintre copii. Acestea includ hemiplegie, orbire corticală, afazie și ataxie și apar mai frecvent la pacienții cu comă prelungită, convulsii prelungite, anemie severă și curs clinic bifazic.
- Semnele de prognostic rău includ tulburări prelungite de conștiință, insuficiență respiratorie, insuficiență renală, icter și hipoglicemie.
- Presiunea LCR este de obicei normală. Lichidul este limpede cu mai puțin de 10 celule per μ L, acidul lactic din LCR și nivelurile de proteine sunt crescute.

Anemie

- Anemia este frecventă în malarie severă. Este adesea asociată cu infecție bacteriană secundară, hemoragii retiniene și sarcină.
- Cauzele anemiei în malarie sunt:
 - Hemoliza eritrocitelor infectate și neinfectate.
 - Diseritropoeza.
 - Splenomegalie care provoacă sechestrarea eritrocitelor și hemodiluția.
 - Epuizarea depozitelor de folat.

Insuficiență renală

- Insuficiența renală apare de obicei la adulți. Există o oligurie progresivă care duce în cele din urmă la anurie. Insuficiența renală rezultă din necroza tubulară acută. Nivelurile serice de creatinina și uree cresc progresiv.
- Insuficiența renală acută asociată cu malarie este de obicei reversibilă.

Hipoglicemie

- Hipoglicemia este o complicație frecventă a malariei falciparum. Apare la trei grupuri diferite de pacienți:
 - Pacienții cu boală severă, în special copiii mici.

- Pacienți tratați cu chinină sau chinidină.
- Femele gravide, fie la internare, fie după tratament cu chinină.
- În malarie, hipoglicemia poate apărea din cauza diferitelor mecanisme:
 - Eșecul gluconeogenezei hepatice.
 - Creșterea consumului de glucoză de către gazdă și parazit.
 - Tratamentul cu chinină sau chinidină are ca rezultat stimularea pancreasului pentru a secreta insulină. Hiperinsulinemia rezultată determină hipoglicemie.

Tulburări fluide, electrolitice și acido-bazice

- Hipovolemia se manifestă prin presiune venoasă jugulară scăzută, hipotensiune posturală, oligurie și greutate specifică ridicată a urinei. Acest lucru poate fi însoțit de semne de deshidratare.
- Respirația acidotică poate fi observată la pacienții grav bolnavi în șoc, hipoglicemie, hiperparazitemie și insuficiență renală.
- Acidoza lactică este o complicație frecventă și nivelurile de acid lactic din sânge și CSF sunt crescute.

Edem pulmonar

- Aceasta este o complicație gravă a malariei severe și are o mortalitate ridicată.
- Poate apărea la câteva zile după începerea chimioterapiei și într-un moment în care starea generală a pacientului se îmbunătățește.
- Edemul pulmonar este asociat cu hiperparazitemie, insuficiența renală, sarcina, hipoglicemie și acidoza lactică.

Colapsul circulator („Malaria algidă”)

- Unii pacienți se prezintă în stare de colaps, cu o tensiune arterială sistolică mai mică de 80 mmHg în decubit dorsal. Au pielea rece, umedă și cianotică, vene periferice înguste și un puls rapid și slab.
- Acest tablou clinic este adesea asociat cu o septicemie Gram-negativă complicată. Ar trebui căutate locuri posibile de infecție - de exemplu plămâni, tractul urinar, meningele, locurile de puncție IV și liniile IV.
- Colapsul circulator este, de asemenea, observat la pacienții cu edem pulmonar, acidoză metabolică, hemoragie gastrointestinală masivă, deshidratare și hipovolemie.

Sângerare spontană și coagulare intravasculară diseminată

- Coagularea intravasculară diseminată (DIC) complicată de sângerare semnificativă clinic apare frecvent la pacienții neimuni din zonele hipoendemice și mezoendemice. Manifestările clinice includ hematemeză sau melaena, sângerări ale gingiilor, epistaxis, peteșii și hemoragii subconjunctivale.
- Trombocitopenia este frecventă (dar nu are legătură cu DIC); cu toate acestea, de obicei nu este asociat cu sângerare. Numărul de trombocite revine de obicei la normal după tratamentul cu succes al malariei.

Hiperpirexie

- Acest lucru este mai frecvent la copii și este asociat cu convulsii, delir și comă.
- Hiperpirexia (temperatura corpului $>42^{\circ}\text{C}$) poate provoca sechele neurologice severe permanente.

Hiperparazitemie

- Hiperparazitemia este asociată cu o boală severă. Acest lucru este mai frecvent la pacienții neimuni cu densități mari de paraziți ($>5\%$).
- În zonele extrem de endemice, pacienții pot tolera densități mari de paraziți (20-30%) adesea fără simptome clinice.

Hemoglobinurie malarială

- Hemoglobinuria malariei este mai puțin frecventă și este de obicei asociată cu hiperparazitemie și/sau boală severă. Poate fi însoțită sau nu de insuficiență renală.
- Pacienții cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) și alte deficiențe de enzime eritrocitare pot dezvolta hemoliză vasculară și hemoglobinurie atunci când sunt tratați cu medicamente oxidante, cum ar fi primachina.
- Febra Blackwater apare de obicei la pacienții neimuni cu malarie cronică falciparum, luând antimalarice (în special chinină) în mod neregulat. Apare mai frecvent la pacienții cu deficit de G6PD. Febra de apă neagră este însoțită de febră ușoară sau absentă, parazitemie slabă sau absentă și urină închisă sau neagră. Afecțiunea are un prognostic prost, dar este foarte rară acum.

Investigatii

Microscopie

- Diagnosticul malariei se bazează pe demonstrarea formelor asexuate ale paraziților în frotiurile de sânge periferic colorate cu una dintre colorațiile Romanowsky (Wright, Field, Leishman sau Giemsa). Ar trebui examinate atât frotiurile subțiri, cât și cele groase. Paraziții trebuie numărați în raport cu numărul total de globule albe (pe pelicule groase când parazitemia este relativ scăzută) sau cu eritrocite (pe peliculele subțiri).
- Uneori nu se pot găsi paraziți în frotiurile de sânge periferic de la pacienții cu malarie chiar și în infecții severe. Acest lucru se explică prin tratamentul antimalaric parțial sau prin sechestrarea celulelor parazitare în paturile vasculare adânci. În aceste cazuri, examinarea frotiurilor de aspirat de măduvă osoasă relevă paraziți sau pigmentul malariei.
- Un test alternativ și, probabil, mai sensibil decât frotiul periferic este analiza cantitativă huffy coat (QBC). În acest test, stratul buffy centrifugat este colorat cu un fluorocrom (de exemplu, portocaliu de acridină) care „iluminează” paraziții malariei atunci când sunt priviți sub lumină UV.

Imunodiagnostic

- Anticorpii de malarie pot fi eliminați prin tehnici serologice, cum ar fi testul imunofluorescent (IFA) sau testul imunosorbent legat de enzime (ELISA); cu toate acestea, aceste teste nu sunt specifice și nu sunt efectuate de rutină.

Alte constatări de laborator

- Au fost dezvoltate un număr de teste de diagnosticare simple, sensibile și specifice, bazate pe anticorpi, pentru identificarea enzimelor și proteinelor parazitare. Exemplele includ detectarea proteinei-2 bogate în histidină specifică *P. falciparum* (HRP-2) și a antigenelor plasmodium lactat dehidrogenază (comune tuturor speciilor de plasmodium) în probele de sânge înțepate cu degetul. HRP-2 poate rămâne pozitiv până la 2-4 săptămâni după ce paraziții dispar din sânge. Monitorizarea epurării paraziților și a încărcăturii parazitare nu este posibilă cu aceste metode imunologice. Există, de asemenea, o anumită reactivitate încrucișată cu factorul reumatoid.
- Testarea PCR pentru ARN sau ADN-ul mesager parazit.
- Anemie normocromă normocitară, trombocitopenie și VSH crescută.
- Numărul total de leucocite este scăzut până la normal, dar leucocitoza neutrofilă poate fi observată în infecțiile severe.
- Vâscozitatea plasmatică și nivelurile de proteină C reactivă sunt ridicate.
- Timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină pot fi prelungite în infecțiile severe. Nivelurile de antitrombină If sunt reduse.
- În malarie complicată poate exista acidoză metabolică și concentrații plasmatice scăzute de glucoză, sodiu, bicarbonat, calciu, magneziu și albumină. Nivelurile lactatului, BUN, creatininei, enzimelor musculare și hepatice, bilirubinei și gamma globulinei pot fi crescute.
- Neuroimaginele la pacienții cu malarie cerebrală pot demonstra umflarea creierului, infarcte corticale și zone hiperintense în substanța albă.

management

Managementul malariei necomplicate

P. vivax Malaria

- Majoritatea cazurilor de malarie vivax sunt sensibile la clorochină. Unele pot fi rezistente la sulfadoxină/pirimetamina.
- Clorochina este medicamentul de alegere. Se administrează în doză de 600 mg bază (patru comprimate) stat, urmată de 600 mg bază (patru comprimate) în a doua zi, urmată de 300 mg bază (două comprimate) în a treia zi. Din India sunt raportate tulpini de *P. vivax* rezistente la clorochină.
- Dacă *P. falciparum* este negativ folosind teste rapide sau nu sunt disponibile teste, cazurile care prezintă semne și simptome de malarie fără nicio altă cauză evidentă de febră ar trebui considerate drept „malarie clinică”. Acestea trebuie tratate cu clorochină în doză terapeutică completă de 25 mg/kg greutate corporală timp de 3 zile.
- Terapiile combinate pe baza de artemisinina sunt la fel de eficiente ca și clorochina în *P. vivax*.

P. falciparum Malaria

- Rezistența la clorochină în malarie falciparum este frecventă și, prin urmare, OMS recomandă terapia combinată pentru malarie cu *P. falciparum*.
- În India, rezistența la clorochină este ridicată în statele din nord-est, Andhra Pradesh, Chhattisgarh, Jharkhand, Madhya Pradesh și Orissa.

- Derivații de artemisinină produc o ameliorare mai rapidă a simptomelor clinice și o eliminare mai rapidă a paraziților din sânge decât alte medicamente antimalarice. Când se utilizează ca monoterapie, timpul scurt de înjumătățire al derivaților de artemisinină înseamnă că pacienții trebuie să ia medicamentul timp de cel puțin 7 zile. Nefinalizarea cursului, din cauza ameliorării rapide a simptomelor clinice, poate duce la niveluri ridicate de eșec al tratamentului sau la dezvoltarea rezistenței. Prin urmare, derivații de artemisinină sunt administrați împreună cu un alt medicament cu acțiune mai lungă. Aceasta este cunoscută sub denumirea de terapie combinată pe bază de artemisinină sau ACT. Aceste combinații pot fi apoi luate pentru perioade mai scurte decât artemisinină în monoterapie.
- Aceste combinații includ artemeter + lumefantrină, artesunat + amodiachină, artesunat + meflochină, dihidro artemisinină + piperachină și artesunat + sulfa doxină- pirimetamină .
- ACT utilizat în programul național din India este artesunat + sulfadoxină/pirimetamină. Este dat ca:
 - 200 mg artesunat împreună cu sulfadoxină 1500 mg și pirimetamină 75 mg în ziua 1.
 - 200 mg artesunat în zilele 2 și 3.
- Pentru regiunea de nord-est, a fost raportată rezistența la medicamentul partener Sulfadoxină-pirimetamină. Programul național recomandă utilizarea artemeterului + lumefantrină.
- O altă opțiune este să utilizați chinină 600 mg sare de trei ori pe zi timp de 5 zile pe cale orală, urmată de o singură doză de Sulfadoxină 1,5 g combinată cu pirimetamină 75 mg.
- ACT pot fi administrate în al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Tratamentul recomandat în primul trimestru de sarcină este chinina.
- Dacă se suspectează sensibilitatea la sulfonamidă, chinină poate fi urmată de tetraciclină 250 mg la 6 ore timp de 7 zile.
- Alte medicamente pentru tratarea *P. falciparum* rezistent la clorochină sunt meflochina (15 mg/kg urmată de 10 mg/kg după 8 ore; administrată în general ca ACT) și halofantrina.
- Un nou medicament lansat de India este maleatul de arterolan (150 mg) plus fosfat de piperachină (750 mg), care este eficient împotriva *P. falciparum*. Doza este de 1 comprimat o dată pe zi timp de 3 zile.

Managementul Malariei *Falciparum* complicate

- Menținerea căilor respiratorii, terapie anticonvulsivă și îngrijire medicală.
- Controlați febra mare, hipoglicemia, convulsiile și anemia.

Terapie medicamentoasă specifică

- clorochina
 - Rezistența la clorochină fiind raportată în majoritatea părților Indiei, derivații de chinină sau artemisinină sunt medicamentul de primă linie pentru malaria cerebrală. Ambele sunt medicamente cu acțiune rapidă și sunt combinate cu medicamente cu acțiune mai lentă pentru o vindecare completă.
- Chinină
 - Chinina se administrează (sub formă de sare diclorhidrat) în doză de 20 mg/kg în dextroză 5% timp de 4 ore, urmată de perfuzie de 10 mg/kg (peste 4 ore) la fiecare 8 ore începând cu 8 ore după începerea dozei inițiale.
 - Este medicamentul de elecție în primul trimestru de sarcină.
 - Efectele adverse și toxice importante includ hipoglicemie, hipotensiune arterială, greață, vărsături și orbire. Prin urmare, glicemia trebuie monitorizată.
 - O doză de încărcare de chinină nu trebuie utilizată dacă pacientul a primit chinină, chinidină sau meflochină în ultimele 12 ore.
 - Odată ce pacientul devine conștient, chinină este administrată pe cale orală într-o doză de 10 mg/kg de trei ori pe zi pentru a finaliza un curs de 7 zile. Se începe și doxiciclină 3 mg/kg/zi timp de 7 zile. La femeile însărcinate și la copii, în locul doxiciclinei trebuie utilizată clindamicină 10 mg/kg 12 ore timp de 7 zile.
 - A existat o scădere a ratei de răspuns de-a lungul anilor la chinină. De asemenea, eliminarea febrei durează mai mult decât derivații de artemisinină. În plus, se observă o frecvență mare a efectelor adverse. Prin urmare, chinina nu este preferată de mulți medici ca agent de primă linie.
- derivați de artemisinină
 - Derivate ale drogului chinezesc, qinghaosu.
 - Artesunat, artemeter, arteeter.
 - Curățați rapid parazitemia și poate fi folosit ca primă linie sau după eșecul chininei.
 - Artesunat: Trei doze de 2,4 mg/kg (120 mg la adulți) intravenos la 0, 12 și 24 de ore și apoi 2,4 mg/kg o dată pe zi timp de 6 zile.
 - Doza de artemeter este de 3,2 mg/kg (160 mg la adulți) IM urmată de 1,6 mg/kg zilnic timp de 6 zile.
 - Doza de arteeter este de 150 mg zilnic IM timp de 3 zile numai la adulți.

- Pacienții cărora li se administrează derivați de artemisinină trebuie să urmeze un curs complet de ACT oral. Cu toate acestea, ACT care conține meflochină ar trebui evitată în malaria cerebrală din cauza complicațiilor neuropsihiatrice.
- Alte medicamente
 - Utilizarea de steroizi și manitol nu este recomandată.

Cura radicală a malariei din cauza *P. Vivax* și *P. Ovale*

- Primachina se administrează în doză de 15 mg pe zi, timp de 14 zile. Distruge faza de hipnozoit din ficat.
- Primachina poate provoca hemoliză la pacienții cu deficit de G6PD și cianoză din cauza formării metaemoglobinei în celulele roșii.

Prevenirea transmiterii *P. falciparum*

- Niciunul dintre medicamentele folosite pentru a ucide *P. falciparum* nu este gametocid și, prin urmare, pacientul acționează ca un rezervor pentru transmiterea parazitului la țânțar.
- Pentru a preveni acest lucru, pacientul trebuie să primească primachină în doză unică de 45 mg.

Chimioprofilaxia malariei

- Pentru chimioprofilaxia pe termen scurt (mai puțin de 6 săptămâni), doxiciclină în doză de 100 mg pe zi. Ar trebui început cu 2 zile înainte de călătorie și continuat timp de 4 săptămâni după părăsirea zonei malarioase.
- Pentru chimioprofilaxia pe termen lung (mai mult de 6 săptămâni), meflochină în doză de 5 mg/kg (până la 250 mg) săptămânal. Trebuie administrat cu 2 săptămâni înainte, în timpul și la 4 săptămâni după părăsirea zonei.

Q. Descrieți sindromul de splenomegalie tropicală (TSS).

- Cunoscută și sub denumirea de splenomegalie hiperreactivă a malariei.
- Etiologia și manifestările clinice ale TSS sunt după cum urmează:
 - Văzut în zonele hiperendemice pentru malarie.
 - Răspuns imun exagerat la atacurile repetate de malarie. Există o producție crescută de anticorpi IgM la limfocitele T supresoare (CD8 +), ceea ce duce la creșterea și dezinhibarea producției de IgM de către celulele B și formarea de crioglobuline. Acest proces imunologic stimulează hiperplazia sistemului reticulo-endotelial rezultând splenomegalie.
 - De obicei, acești pacienți au doar niveluri scăzute de paraziți în sânge. Prezentarea clinică este cu splenomegalie masivă, hepatomegalie și ocazional febră de grad scăzut.
 - Vulnerabilitatea la infecțiile respiratorii și ale pielii este crescută.
 - Unele cazuri pot evolua într-o tulburare limfoproliferativă malignă, în special LLC.
- Diagnosticul STS
 - Niveluri ridicate de anticorpi antimalarici în sânge. Nivelurile de IgM sunt semnificativ crescute (de până la 20 de ori).
 - Examenul microscopic luminos al ficatului arată limfocitoză sinusoidală.
 - cu imunofluorescență a biopsiei hepatice arată agregate IgM fagocitate de celulele RE.
 - Paraziții malariei pot fi prezenți rar în sângele periferic.
- Tratamentul TSS.
 - Este necesară administrarea prelungită de antimalarice. Acest lucru elimină stimulul antigenic furnizat de infecția repetată cu malarie și permite sistemului imunitar să revină la normal.
 - Proguanil 100 mg zilnic pe tot parcursul vieții sau clorochină 300 mg bază în fiecare săptămână
 - Acid folic 5 mg pe zi
 - Splenectomia nu are nici un rol.

Î. Discutați despre abcesul hepatic amibian.

- Implicarea ficatului de către *Entamoeba histolytica* produce abces hepatic amibian. Hepatita termoebiană nu este utilizată în prezent.

Patogeneza

- Trofozoizii *E. histolytica* sunt transportați ca emboli de către radiculele venei porte de la baza unui ulcer amebian în intestinul gros. Sistemul capilar al ficatului acționează ca un filtru eficient și reține acești paraziți. Se înmulțesc în număr mare și provoacă necroză de coagulare a ficatului și formarea abceselor.
- În majoritate, abcesul este unic și limitat la aspectul posterosuperior al lobului drept al ficatului. Acest lucru se datorează faptului că lobul drept primește cea mai mare parte a sângelui care drenează colonul drept prin efectul de „flux” în fluxul venei porte.

Manifestări clinice

- Debut insidios de febră, transpirații, scădere în greutate, frisoane și frisoane.
- Unii pacienți au un debut acut de febră.
- Poate exista durere în hipocondrul drept rezultată din întinderea capsulei hepatice.
- Irritația diafragmatică poate da naștere la durere referită la umărul drept.

- Examenul clinic poate evidenția mărirea și sensibilitatea ficatului, extinderea în sus a masei ficatului la percuție, sensibilitatea punctului în porțiunea posterolaterală a spațiului intercostal drept inferior (sensibilitate intercostală) și bombarea spațiilor intercostale.

Complicații

- Ruptura externă spontană poate duce la „granulom cutis”.
- Extinderea directă în plămân poate duce la abces pulmonar amibian.
- Abcesul se poate rupe într-o bronhie și pacientul expectorează cantități mari de puroi tipic „sos de hamsie”.
- Ruptura în spațiul pleural poate duce la revărsat pleural masiv.
- Abcesul lobului stâng se poate rupe în pericard, rezultând pericardită și rareori tamponare cardiacă.
- Ruptura în cavitatea peritoneală poate duce la peritonită.
- Abcesul cerebral metastatic, abcesul splenic și ruptura în stomac sunt complicații rare.

Investigații

- Leucocitoza polimorfonucleară este o trăsătură caracteristică.
- Testele funcției hepatice pot fi anormale. Cea mai consistentă anomalie este o creștere a fosfatazei alcaline.
- Nivelul SGOT reflectă severitatea bolii. Icterul este neobișnuit și, atunci când este prezent, implică un prognostic grav.
- Radiografia toracică arată de obicei cupola ridicată a diafragmei pe partea dreaptă. Alte constatări includ revărsat pleural pe partea dreaptă și pneumonită bazală dreaptă.
- Scanarea cu ultrasunete a ficatului este foarte utilă în stabilirea diagnosticului și localizării abcesului. Defectul hepatic persistă de obicei câteva luni după recuperarea completă a pacientului.
- Scanările hepatice izotopice și tomografia computerizată pot detecta, de asemenea, abcesele.
- Testele serologice („serologia amebiană”) sunt pozitive la peste 90% dintre pacienți.
- Aspirație
 - Aspirația cu ac produce puroiul caracteristic „sos de hamsie” sau „ciocolată”, care constă din țesut hepatic necrotic lichefiat. De obicei, are o consistență groasă, de culoare galbenă sau verde și în mod caracteristic inodor. Puroiul nu conține leucocite polimorfonucleare. Deoarece paraziții sunt localizați în peretele chistului, aceștia pot fi demonstrați în porțiunea terminală a aspiratului sau, uneori, printr-o biopsie cu ac a peretelui chistului.

Tratament

- Metronidazol 800 mg de trei ori pe zi pe cale orală timp de 7-10 zile sau tinidazol 2 g pe zi în doză unică timp de 5 zile este de obicei eficient. Cazurile severe pot necesita metronidazol intravenos (500 mg la 8 ore).
- Clorochina poate fi administrată în doză de 300 mg de două ori pe zi timp de 2 zile, urmată de 150 mg de două ori pe zi timp de încă 19 zile. Se administrează în general unui pacient care nu prezintă un răspuns adecvat la metronidazol.
- Emetină și dehidroemetină au o acțiune letală directă asupra trofozoizilor *E. histolytica*. Cu toate acestea, acești agenți sunt foarte toxici și, prin urmare, sunt rar utilizați în prezent. Toxicitatea lor include aritmii cardiace, durere precordială, slăbiciune musculară, vărsături și diaree. Dehidroemetina este mai puțin toxică decât emetina.
- Aspirația terapeutică a puroiului poate fi necesară în cazul abceselor mari, cele care amenință să spargă și când răspunsul la chimioterapie nu este prompt.
- După tratament, furamida trebuie administrată în doză de 500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile pentru a elimina chisturile lumenale intestinale.

Rolul drenajului percutan

- Aceasta implică plasarea unui cateter cu orificiu mare în abces. Chiar și mai multe abcese pot fi drenate.
- Drenajul percutan se efectuează în general după ce o aspirație terapeutică a eșuat și este indicat atunci când:
 - Volumul abcesului este mare și există riscul de rupere spontană (în special abcesele lobului stâng).
 - S-a produs ruptura reală (drenajul atât al abcesului, cât și al colecției străine).
 - Există o lipsă de răspuns la terapia medicală cu semne clinice de sepsis persistent sau abcese în creștere sau simptome persistente.
 - Există dovezi de insuficiență hepatică.

Î. Scrieți o notă despre leishmanioză.

- Leishmanioza denotă boala cauzată de oricare dintre speciile de protozoare din genul *Leishmania*. Sunt descrise patru sindroame clinice majore:
 - Leishmanioza viscerală (kala-azar) — cauzată de *Leishmania donovani*.

- Leishmanioza cutanată a lumii vechi — cauzată de *L. major* și *L. tropica*; leishmanioza cutanată a lumii noi — cauzată de *L. mexicana* și *L. amazonensis*.
- Leishmanioza mucocutanată (espundia)-provocată de *L. braziliensis*.
- Leishmanioza cutanată difuză — cauzată de *L. mexicana* și *L. aethiopica*.

Î. Dă o scurtă descriere despre kala-azar sau leishmanioza viscerală.

Etiologie

- Kala-azar (leishmanioza viscerală) este o infecție viscerală generalizată de către organismul *Leishmania donovani*. Afectează monocitele și macrofagele ficatului, splinei, măduvei osoase și ganglionilor limfatici.
- Formele flagelate (promastigote) ale organismului se dezvoltă în cadrul femelelor de nisip (*Phlebotomus argentipes*), care transmit boala oamenilor.
- La om, organismul este văzut în celulele sistemului monocite-macrofag ca corpuri ovale cunoscute sub numele de amastigote (corpi Leishman-Donovan sau corpuri LD).

Epidemiologie

- Endemic în mai multe țări; din toate cazurile de kala-azar, peste 90% provin din India, Bangladesh, sudul Sudanului, Nepal și Brazilia.
- Kala-azar este endemic în mai multe părți ale Indiei. Cele mai multe cazuri apar în statele Bihar, Bengalul de Vest, părțile de est ale Uttar Pradesh, Jharkand și părți din Orissa.
- Au fost raportate cazuri sporadice din alte câteva părți ale Indiei.

Caracteristici clinice

- Unii pacienți prezintă o febră de grad scăzut, în timp ce alții prezintă o febră intermitentă, de grad înalt, care arată o creștere dublă a temperaturii în 24 de ore („febra de cocoasă de cămilă”).
- Anemie, limfadenopatie (aceasta din urmă este mai frecventă la pacienții din Bengalul de Vest).
- Splenomegalie masivă și hepatomegalie.
- Pigmentarea generalizată, în special pe față este frecventă (kala-azar înseamnă „febră neagră”).

Complicații

- Complicațiile includ infecții repetate (inclusiv tuberculoză și malarie), malnutriție și cancerul oris.

Investigații

- Anemie, granulocitopenie și trombocitopenie.
- Albumină serică scăzută și globulină serică ridicată, în special IgG.
- Creștere ușoară a bilirubinei, AS T /ALT și fosfatază alcalină.
- Demonstrarea amastigoților (corpi LD) în frotiurile colorate ale aspiratelor de măduvă osoasă, ficat, splină, ganglioni limfatici sau stratul leucoplastic al sângelui periferic. Măduva osoasă este pozitivă în 50-70% cazuri, în timp ce aspiratul splenic este pozitiv în 70-90% cazuri.
- Cultura de aspirație în mediu Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) pentru organism.

Teste imunodiagnostice

- Acestea sunt mai puțin invazive și sunt utile în studiile de supraveghere comunitară.
- Testul cutanat pentru a demonstra hipersensibilitatea de tip întârziat (testul cutanat Leishmanin) este pozitiv numai la pacienții cu kala-azar vindecat.
- Creșterea producției de imunoglobuline — testul cu aldehydă Napier și testul cu antimoniu Chopra (nespecific).
- Detectarea anticorpilor specifici prin testul de fixare a complementului, testul de hemaglutinare indirectă, testul de anticorpi fluorescenți indirect și imunoelectroforeza în contracurent au sensibilitate și specificitate slabe. Testul de aglutinare directă (DAT) este un test simplu, rapid, ieftin și specific care poate fi aplicat în condițiile de teren. Un alt test de detectare a anticorpilor se bazează pe folosirea benzilor recombinante de nitroceluloză impregnate cu antigen K39, care au arătat rezultate excelente pe teren. Dezavantajul acestor teste este că rămân pozitive mai mult de 5 ani după vindecarea completă a pacientului.
- Detectarea antigenului prin western blotting invers, imunotest enzimatic punct (EIA) și test de aglutinare latex.
- Detectarea ADN-ului prin PCR.

Leishmanioza dermică post-Kala-Azar (PKDL)

- Recuperarea poate fi urmată de leishmanioză dermică post-kala-azar.
- Apare în aproximativ 10% din cazuri la câteva luni sau chiar ani după tratamentul cu succes al kala-azarului.

- În 15-20% din cazurile de PKDL, nu este disponibil un istoric antecedent de kala-azar, ceea ce sugerează o infecție subclinic.
- Contribuie la răspândirea infecției la fluturașii prin asigurarea unui rezervor de infecție.
- Se prezintă cu macule, papule sau noduli hipopigmentați. Trei tipuri de leziuni ale pielii pot apărea în diferite combinații:
 - Leziuni indurate eritematoase pe zona fluture a feței.
 - Multiple macule hipopigmentate simetrice cu margini neregulate care se pot coalesce, având distribuție generalizată la extremități și trunchi.
 - Combinație de papule, noduli și plăci.
- Diagnosticul se face prin demonstrarea parazitului în frotiu de fante sau prin cultura țesutului dermic.

Tratament

- Transfuziile de sânge sunt pentru corectarea anemiei și tratamentul infecțiilor bacteriene intercurrente cu antibiotice.

Antimoniale pentavalente

- Antimoniale pentavalente (stibogluconat de sodiu, meglumină) au fost pilonul de bază al terapiei antileishmaniale în ultimele câteva decenii. Doza este de 20 mg/kg timp de 40 de zile. Cu toate acestea, un număr mare de pacienți nu reușesc să răspundă din cauza rezistenței parazitare. Reacțiile adverse importante includ mialgii, dureri abdominale, anomalii ale enzimelor hepatice, anomalii ale unde T; iar în cazuri rare, deces din cauze cardiace.
- Pentru PKDL este necesar un tratament prelungit timp de 3--4 luni.

Pentamidină

- Pentamidina este într-o doză de 3--4 mg/kg în zile alternative timp de 5-25 de săptămâni a fost recomandat ca medicament de linia a doua la pacienții care nu au răspuns la antimoniu. Cu toate acestea, eficacitatea sa s-a redus de-a lungul anilor, cu rate de vindecare de doar 70-80% raportate în ultimii ani. Reacțiile adverse importante sunt hipoglicemia și inducerea diabetului zaharat.

Amfotericina B

- În prezent, amfotericina B este recomandată fie ca medicament principal de elecție, fie ca medicament de linia a doua la pacienții care nu răspund la antimoniale. Este aproape 100% curativ. Doza este de 0,75-1,0 mg/kg/zi administrată în zile alternative pentru 15-20 doze. Efectele secundare includ febră cu frisoane, hipokaliemie și insuficiență renală. Unele dintre aceste efecte secundare pot fi reduse prin utilizarea preparatelor lipidice ale amfotericinei B, dar aceste formulări sunt foarte costisitoare. Acestea includ amfotericina B lipozomală, complexul lipidic amfotericină B și dispersia coloidală a amfotericinei B.
- Amfotericina B lipozomală în doză unică de 10 mg/kg sa dovedit a fi la fel de eficientă ca 15 zile de amfotericină B convențională. Poate fi combinată cu 7-14 zile de miltefosină orală.

Miltefosina

- Miltefosina, un medicament oral, a dat rezultate excelente și este primul medicament foarte eficient, administrat pe cale orală, pentru tratarea leishmaniozelor viscerale, precum și a PKDL.
- Doza este de 50 mg o dată pe zi dacă greutatea este mai mică de 25 kg și 50 mg de două ori pe zi dacă greutatea este mai mare de 25 kg. Durata tratamentului este de 4 săptămâni pentru kala-azar și de 12 săptămâni pentru PKDL.
- Efectele toxice includ simptome gastrointestinale, cum ar fi vărsături și diaree și, ocazional, hepatotoxicitate și nefrotoxicitate reversibilă.
- Nu trebuie utilizat copiilor cu vârsta sub 2 ani, pacienților HIV pozitivi, femeilor însărcinate și care alăptează și femeilor de vârstă reproductivă care refuză să utilizeze contraceptive în timpul perioadei de tratament și la două luni după terminarea tratamentului.

Alte Droguri

- Paromomicina (amino osidina) este un medicament extrem de eficient și sigur care trebuie administrat parenteral.
- Imidazoli orală (ketoconazol, fluconazol) nu sunt foarte eficienți în tratamentul kala-azarului.
- Interferon- γ în combinație cu antimoniale.

Q. Discutați etiologia, manifestările clinice, diagnosticul și managementul toxoplasmozei.

Q. Descrieți pe scurt despre toxoplasmoza congenitală.

- Toxoplasmoza este cauzată de protozoarul *Toxoplasma gondii*.

Transmitere

- Omul este gazda intermediară, în timp ce pisica este gazda definitivă.

- Ingestia de oochisturi din sol contaminat sau bradizoți din carne insuficient gătită, legume sau apă contaminate.

- Transmiterea transplacentară duce la toxoplasmoză congenitală.
- Ocazional, transmitere prin sânge.

Manifestări clinice

Infecția la gazda imunocompetentă

- Cel mai adesea, toxoplasmoza acută este asimptomatică.
- La pacienții simptomatici, cea mai frecventă prezentare este limfadenopatia cervicală. Unele cazuri au o mărire generalizată a ganglionilor limfatici. Alte caracteristici includ febră, stare de rău și mialgii.
- Caracteristicile mai puțin frecvente sunt erupția cutanată și confuzia.
- Miocardita, encefalita, pneumonia și polimiozita apar rar.
- Simptomele se rezolvă în câteva săptămâni.

Infecție oculară

- Majoritatea cazurilor de afectare oculară (corioretinită) apar după infecția congenitală.
- Vedere încețoșată, scotoame, fotofobie și dureri oculare.
- Pierderea vederii.
- Pot să apară erupții episodice.
- Examenul evidențiază focare alb-cenusii de necroză retiniană cu coroidită adiacentă, vasculită, hemoragie și vitreită.
- Se poate observa și uveită anterioară.

Infecția la gazda imunocompromisă

- Infecția la pacienții imunodeprimați se datorează de obicei reactivării infecției latente.
- Cea mai frecventă implicare este a sistemului nervos central.
- Sunt frecvente encefalopatia, meningoencefalita, convulsii, cefaleea și deficitul neurologic focal.
- Pneumonia și afectarea oculară sunt, de asemenea, frecvente.

Toxoplasmoza congenitală

- manifestări cerebrale precum hidrocefalie sau microcefalie, convulsii, tremor, paralizie și pete de calcificare la nivelul creierului.
- Lichidul cefalorahidian poate fi xantocromic cu proteine crescute și celule mononucleare.
- Microftalmie, nistagmus, corioretinită și orbire.
- De asemenea, pot apărea hepatomegalie, icter, trombocitopenie și purpură.

•Diagnostic

- Limfocitoză minimă, VSH crescut și creștere ușoară a enzimelor hepatice
- Anticorpii sunt detectabili în sânge. O creștere a titrului de anticorpi IgM indică o infecție acută. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de toxoplasmoză la pacienții imunocompromiși se datorează reactivării în cazul în care nu există o creștere a anticorpilor IgM. Prin urmare, anticorpii IgG sunt utilizați pentru diagnosticul prezumtiv.
- PCR pentru ADN-ul toxoplasmei în secrețiile oculare.
- Materialul de biopsie dintr-un ganglion limfatic poate fi inoculat la șoareci sau poate prezenta modificări histologice caracteristice și oricare dintre cele trei stadii infecțioase: tahizoizi în grupuri, bradizoizi (chisturi tisulare) sau sporozoiți în oocisturi.
- Encefalita toxoplasmatică:
 - LCR poate fi normal sau prezintă o creștere ușoară a celulelor și proteinelor.
 - anticorpi IgG la toxoplasma.
 - Scanarea CT a capului arată mai multe leziuni care sporesc contrastul.
 - RMN-ul este mai sensibil decât scanarea CT în alegerea leziunilor.
 - Tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) este un instrument important pentru diferențierea limfomului SNC de encefalita toxoplasmatică.

management

- O combinație de sulfadiazină (1 g la 6 ore) și pirimetarină în e într-o singură doză de încărcare de 200 mg urmată de 50-75 mg zilnic, ambele timp de săptămâni, împreună cu leucovorină. La pacienții sensibili la sulfonamide se poate folosi clin ^ damicina sau azitromicină.
- Pentru toxoplasmoza oculară se adaugă steroizi.
- Dacă o femeie seronegativă dobândește toxoplasmoză în timpul sarcinii (mai ales în primul trimestru) sau se seroconverte în timpul sarcinii, există un risc mare ca ea să dea naștere unui copil cu toxoplasmoză congenitală. Întreruperea sarcinii ar trebui luată în considerare în astfel de cazuri.

Î. Scrieți o scurtă notă despre taeniasis solium și cisticercoză.

Q. Explicați pe scurt neurocisticercoza.

- *Taenia solium*, tenia de porc, locuiește în lumenul intestinal al oamenilor, fiind doar o gazdă definitivă. Porcii sunt gazdele intermediare obișnuite. Oamenii dobândesc infecția după ce au consumat carne de porc insuficient gătită care conține cisticerci.
- Când țesutul uman este invadat de forma larvară, afecțiunea este denumită cisticercoză. Cisticercoza umană rezultă din înghițirea ovulelor sau obținerea accesului la stomacul uman prin regurgitare de la propriul vierme adult al persoanei. Larvele sunt eliberate din ouă în stomac, pătrund în mucoasa intestinală și sunt transportate în multe părți ale corpului unde se dezvoltă și formează cisticerci. Localizările comune sunt țesutul subcutanat, mușchii scheletici, ochii și creierul.

Caracteristici clinice

- Prezența viermilor adulți în intestin este în general asimptomatică.
- Chisturile plasate la suprafață pot fi palpabile sub piele sau mucoasă sub formă de corpi ovoizi asemănătoare bobului de mazăre.
- Larvele moarte pot invoca un răspuns tisular marcat cu durere musculară, slăbiciune, febră și eozinofilie.
- Neurocisticercoza rezultă din chisturi cerebrale. Se poate manifesta sub formă de meningoencefalită, epilepsie, modificări de personalitate, mers eșalonat, leziune care ocupă spațiu, accident vascular cerebral (datorită modificărilor inflamatorii ale peretelui arterelor intracraniene situate în vecinătatea cisticercilor) sau hidrocefalie.

Diagnostic

- Ouă și proglotide în scaun.
- Radiografiile țesuturilor moi pot evidenția chisturi calcificate (în formă de trabuc) în mușchi.
- Scanarea CT a creierului poate evidenția pete calcificate, noduli solizi, leziuni chistice care conțin un scolex sau hidrocefalie.
- Scanarea CT este mai sensibilă decât RMN în identificarea leziunilor calcificate, în timp ce RMN este mai bine pentru identificarea leziunilor chistice și îmbunătățirea.
- LCR prezintă pleocitoză mononucleară și prezența eozinofilelor.
- În LCR, blot de transfer imunoelectrodifuzie specific legat de enzime (EITB) folosind glicoproteine purificate cu lectină de linte este foarte sensibil și specific.
- Examenul histologic al nodulului subcutanat excizat poate stabili un diagnostic specific.

Tratament

- Pentru îndepărtarea viermelui adult din intestin, se poate utiliza niclos ami de (2 g în doză unică) praziquantel (5 mg/kg) sau albendazol.
- Neurocisticercoza trebuie tratată pe următoarele linii:
 - Albendazolul 15 mg/kg/zi timp de 2-4 săptămâni este medicamentul de elecție.
 - Un medicament antiparazitar alternativ praziquantel (PZQ), poate fi utilizat pe cale orală într-un regim de o singură zi de trei doze de 25 mg/kg administrate la intervale de 2 ore sau regimul standard de 15 zile de 50 mg/kg/zi. Eficacitatea unei cure de o singură zi este bună la pacienții cu un singur chist sau cu un chist mic, dar este mai puțin eficientă la cei cu sarcini mai mari de chist.
 - Prednisolon 10 mg 8 ore este administrat timp de 14 zile, începând cu 1 zi înainte de albendazol sau PZQ.
 - Medicamentele antiepileptice trebuie administrate până când reacția din creier a încetat.
 - Intervenția chirurgicală poate fi necesară pentru hidrocefalie internă.

Î. Discutați pe scurt despre boala hidatică.

- Boala hidatică este o infecție tisulară a omului cauzată de stadiul larvar al *Echinococcus granulosus*. Caninii (în special câinii) sunt gazdele definitive pentru *E. granulosus*. Oile și bovinele sunt gazde intermediare comune. Prin urmare, această formă de boală are cea mai mare incidență în țările în care se desfășoară creșterea oilor și a vitelor, iar populația de câini este mare. Omul este infectat accidental.
- Adultul *E. granulosus* este un mic vierme de 5 mm lungime care locuiește în jejunul caninilor timp de 5-20 de luni. Pe lângă scolex și gât, are trei proglotide. Segmentul gravid se desparte pentru a elibera ouăle care sunt ingerate de o gazdă intermediară adecvată. Embrionii evadează din ouă, pătrund în mucoasa intestinală și intră în circulația portală. Cele mai multe sunt filtrate de ficat și plămâni, dar unele scapă în circulația generală pentru a implica creierul, rinichii și alte țesuturi. Aceste larve se dezvoltă în chisturi hidatice. Când chistul hidatic este ingerat de către un canin, ciclul de viață este complet.

- Chisturile hidatice sunt chisturi uniloculare, pline de lichid, destinate, cu un pericist extern, un strat mijlociu laminat și un strat germinal intern. Capsulele de pui și chisturile fiice de a doua și a treia generație se dezvoltă din stratul germinativ. „Nisipul hidatic” găsit în chist este format din scolice eliberate din capsulele de puiet rupte. Lichidul hidatic este foarte antigenic.

Caracteristici clinice

- Oamenii pot ingera ouăle în timp ce manipulează un câine sau beau apă contaminată. De obicei, înainte de diagnosticare apare o perioadă latentă de 5-20 de ani.
- La 75% dintre pacienții cu boală hidatică este implicat lobul drept al ficatului și conține un singur chist. Aceste leziuni hepatice se prezintă adesea sub formă de mase palpabile sau dureri abdominale.
 - Obstrucția căilor biliare poate duce la icter obstructiv.
 - Extrudarea intrabiliară a chisturilor hepatice calcificate se poate prezenta cu colecistită recurentă.
 - Ruptura unei hidatice în ductul biliar, cavitatea peritoneală, plămânul, pleura sau bronhiile poate produce febră, prurit, erupție cutanată urticarială sau o reacție anafilactoidă care poate fi fatală.
- O hidatidă pulmonară se poate rupe producând tuse, dureri în piept sau hemoptizie.
- Implicarea sistemului nervos central poate produce epilepsie sau orbire.
- Boala poate afecta rareori inima, rinichii, splina, ovarele și tiroida.

Diagnostic

- Radiografiile de rutină pot detecta chisturi hidatice. Leziunile pulmonare sunt văzute ca mase rotunde, neregulate, de densitate uniformă. „semnul menisc” sau „semnul semilună” se caracterizează prin prezența aerului între pericist și membrana laminată. „Semnul de nufăr” reprezintă un endochist care plutește într-un chist parțial plin de lichid. Ocazional, o radiografie toracică poate arăta marginea netedă a chistului hepatic calcificat.
- Scanarea CT și ultrasonografia pot detecta leziunile hidatice prin evidențierea scolicilor și a chisturilor fiice.
- Testul cutanat (testul Casoni) poate fi pozitiv (nu este disponibil în mod obișnuit).
- Fixarea complementului, testele imunofluorescente și ELISA pentru depistarea anticorpilor sunt pozitive în 70-90% din cazuri.
- Antigeni echinococi specifici prin teste de imunoblot pentru confirmare (rar necesar).

Tratament

- Excizia chirurgicală a chisturilor este tratamentul de elecție.
- În cazurile inoperabile, albendazolul „în doză mare” (7,5 mg/kg de două ori pe zi) trebuie administrat timp de 1-3 luni.
- În cazuri selectate, se poate face aspirație percutanată, perfuzie cu agenți scolicizi (de exemplu, etanol 95% sau ser fiziologic hipertonic) și respirație (PERECHE). Este urmată de tratament cu albendazol timp de 1 lună.

Î. Scrieți o scurtă notă despre enterobiază, infecție cu oxiuri sau infecție cu vierme.

- Enterobiaza este o infecție intestinală a oamenilor cauzată de *Enterobius vermicularis*. Femela adultă are în medie 10 mm lungime, iar masculul 3 mm. Ele sunt văzute în cecum, apendice și părțile adiacente ale colonului. Femela gravidă migrează noaptea prin canalul anal, își depune ouăle pe pielea perianală și moare. Într-o noapte pot fi depuse până la 15.000 de ouă. Aceste ouă sunt ingerate, iar larvele sunt eliberate în intestinul subțire. Larvele migrează în josul lumenului intestinal pentru a ajunge în cecum și se dezvoltă în viermi adulți.

Caracteristici clinice

- Oamenii sunt de obicei infectați prin transferul direct al ouălor de la anus la gură prin intermediul degetelor contaminate. „Retroinfecția” apare atunci când ouăle eclozează în zona perianală și larvele migrează înapoi în lumenul intestinal.
- Cel mai frecvent simptom este pruritul perianal (prurit ani), mai ales noaptea, fiind legat de migrarea femelei gravide.
- Alte simptome includ iritabilitate, insomnie și enurezis.
- Migrarea viermilor adulți în tractul genital feminin poate duce la secreții vaginale, salpingită și endometrită.

Diagnostic

- Vizualizarea directă a viermilor în zona perineală.
- Examinarea scaunului pentru ouă (pozitiv în doar 5-10% cazuri).
- „Testul benzii de celofan”.

- Acest test constă în atingerea benzii de celofan cu zona perianală de mai multe ori, îndepărtarea acesteia și examinarea benzii sub microscopie directă pentru ouă.
- Testul trebuie efectuat imediat după trezire, timp de cel puțin 3 zile consecutive.
- Această tehnică poate crește sensibilitatea la aproximativ 90%.

Tratament

- Sunt disponibile două medicamente extrem de satisfăcătoare. Pamoatul de pirantel administrat într-o singură doză orală de 11 mg/kg este tratamentul de elecție. Alternativ, poate fi utilizată o singură doză orală de 100 mg mebendazol. Se poate administra și albendazol în doză unică de 400 mg. Ambele trebuie repetate o dată după 2 săptămâni.
- În cazul în care infecția reapare constant într-o familie, fiecare membru trebuie tratat cu mebendazol 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile și repetat după 2 săptămâni. În această perioadă, toate hainele de noapte și lenjeria de pat sunt spălate, iar unghiile trebuie spălate înainte de masă.

Î. Dă o scurtă descriere a ascariazei sau a infecției cu viermi rotunzi.

- Ascariaza este o infecție a omului cauzată de *Ascaris lumbricoides*. Viermele galben pal are 20-35 cm lungime.
- Omul este infectat prin consumul de alimente contaminate cu ovule mature, care eclozează în duoden pentru a elibera larvele. Larvele migrează prin perete și sunt transportate de fluxul sanguin sau limfatic către plămâni. Din plămâni larvele urcă în arborele bronșic, trahee și epiglota și sunt înghițite. Acestea sunt apoi mature în intestinul subțire pentru a deveni viermi adulți.

Caracteristici clinice

- Bronhopneumonia *Ascaris* caracterizată prin febră, tuse, dispnee, respirație șuierătoare, leucocitoză eozinofilă și infiltrate pulmonare migratoare pot apărea în stadiul de migrare a larvelor prin plămâni.
- Viermele adult poate fi vomitat sau trecut în scaun.
- Infecțiile grele pot fi asociate cu dureri abdominale și malabsorbție de grăsimi, proteine, carbohidrați și vitamine.
- Bolusul de viermi poate duce la volvulus, invaginație sau obstrucție intestinală.
- Viermii adulți pot migra în apendice, canale biliare sau canale pancreatice, provocând apendicita, colangită, abces hepatic sau pancreatită.
- Diagnosticul se face prin demonstrarea ouălor tipice în scaun. La pacienții puternic infectați, colecții mari de viermi pot fi detectabile pe radiografia simplă a abdomenului, ca o masă care produce contrast cu gazul din intestin (efectul „vârtej”).

Tratament

- Bronhopneumonia cu *Ascaris* este tratată simptomatic. Cazurile severe pot necesita steroizi.
- Pamoatul de pirantel administrat în doză orală unică de 11 mg/kg este eficient în îndepărtarea viermilor adulți din intestin.
- Mebendazolul administrat în doză de 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile sau albendazolul 400 mg (o doză) sunt, de asemenea, eficiente.
- Agentul mai vechi, citratul de piperazină este foarte eficient și mai puțin costisitor, dar puțin mai toxic.

Î. Descrieți pe scurt despre trichuriasis?

Î. Scrieți o scurtă notă despre infecția cu vierme bici.

- Trichuriasis este o infecție intestinală a oamenilor cauzată de *Trichuris trichiura*.
- Viermii adulți se găsesc în intestinul gros. Au o lungime de 30-50 mm, cu două treimi anterioare ca un fir și o treime posterioară ca mai robuste, dându-le un aspect asemănător cu biciul („vierme”). Femela produce ouăle care sunt trecute în scaun. Ouăle trebuie să incubeze cel puțin 3 săptămâni în sol înainte de a deveni infectate. Ouăle ingerate eclozează în intestinul subțire și eliberează larvele. Larvele migrează în intestinul gros (mai ales caecum) unde se maturizează în viermi adulți.

Caracteristici clinice

- Peteșiile sunt observate la locurile de atașare a viermilor din intestin. În medie, pacientul pierde 0,005 ml sânge/vierme/zi.
- Manifestările clinice includ întârzierea creșterii, diaree persistentă, anemie și dureri abdominale.
- Sindromul de dizenterie *Trichuris* este o manifestare și mai gravă a infecției grele cu tricocerele, care are ca rezultat dizenterie cronică și prolaps rectal.

Diagnostic

- Diagnosticul se face prin demonstrarea ouălor în scaune.
- Proctoscopia sau colonoscopia poate fi efectuată și demonstrează frecvent viermii adulți care ies din mucoasa intestinală.

Tratament

- Mebendazolul administrat în doză de 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile sau albendazolul 400 mg o dată pe zi timp de 3 zile este tratamentul de elecție. Este posibil ca doza să fie repetată la pacienții cu infecții severe.

Q. Descrieți ancylostomiaza sau boala anchilostomiei.

- Boala anchilostoma este o infecție simptomatică cauzată de *Ancylostoma duodenale* sau *Necator americanus*. Este una dintre principalele cauze ale anemiei la tropice.
- *Ancylostoma duodenale* sau viermele din lumea veche se găsește în Europa, Africa, China, Japonia, India și insulele Pacificului. *Necator americanus* sau viermele din lumea nouă se găsește în America și Caraibe.
- *Ancylostoma duodenale* au aproximativ 1 cm lungime și locuiesc în partea superioară a intestinului subțire uman, unde se atașează de mucoasă prin intermediul părților bucale și sug sânge. Fiecare adult extrage aproximativ 0,15 ml de sânge zilnic. Adulții migrează în intestinul subțire și fiecare loc de atașare persistă temporar ca punct de sângerare. După fertilizare, femela eliberează aproximativ 20.000 de ouă/zi care trec în scaun.
- *Necator americanus* este de dimensiuni mai mici, depune mai puține ouă și suge mai puțin sânge (0,03 μ L /vierme/zi).
- Ciclurile de viață ale viermilor sunt similare. Ouăle din sol se dezvoltă în larve rabditiforme și mai târziu în larve filariforme care pătrund în piele pentru a pătrunde în vasele care le transportă la plămâni. Larvele părăsesc capilarele alveolare, intră în alveole, urcă în arborele respirator, intră în faringe și sunt înghițite. În intestin se dezvoltă în viermi adulți.

Caracteristici clinice

- Dermatita cu mâncărime („dermatita cu mâncărime la sol”) apare la locul de intrare a larvelor. Leziunile sunt maxime pe picioare, în special între degete.
- Migrarea larvelor prin plămâni provoacă tuse cu spută cu nuanțe de sânge, febră și consolidare pulmonară neregulată.
- O varietate de simptome gastrointestinale sunt frecvente. Acestea includ disconfort epigastric vag sau durere tipică ulceroasă, distensie abdominală, pica, vărsături și scaune mici și frecvente moale.
- Manifestările clinice majore ale bolii anchilostomosului sunt cele ale anemiei prin deficit de fier și hipoalbuminemiei ca urmare a pierderii cronice de sânge intestinal.
- Copiii mici au adesea anemie extremă, cu insuficiență cardiacă și anasarca.
- Copiii mai mari pot prezenta o dezvoltare fizică, mentală și sexuală retardată.
- La adulți pot apărea lasitate, dispnee, palpitații, tahicardie, constipație și paloarea pielii și a mucoaselor.

Diagnostic

- Ouăle caracteristice pot fi demonstrate în scaun prin examinare microscopică. Ouăle ambilor viermi au 60-70 μ m lungime și sunt delimitate de o membrană hialină transparentă ovoidă; ele conțin două până la opt diviziuni celulare.
- Scaunele conțin rareori sânge brut, dar testele pentru sânge ocult sunt de obicei pozitive.
- În unele cazuri, poate fi observată o eozinofilie din sângele periferic de până la 70-80%.
- Nivelul hemoglobinei este de obicei scăzut, iar anemia este în mod caracteristic hipocromă și microcitară.
- Hipoalbuminemia este o constatare frecventă în boala severă.

Tratament

- Îmbunătățirea nutriției cu o dietă bogată în proteine.
- Anemia trebuie tratată cu fier oral sau transfuzii de sânge. Anemia ușoară răspunde de obicei la terapia orală cu fier. Anemia severă este adesea asociată cu anasarca și aceasta trebuie tratată cu atenție prin transfuzii de sânge.
- Medicamentele preferate în prezent pentru tratarea viermilor sunt mebendazolul, albendazolul și pamoatul de pirantel. Mebendazolul se administrează în doză de 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile. Albendazolul necesită o singură doză de 400 mg. Pamoatul de pirantel se administrează sub formă de doză orală unică de 11 mg/kg. Confirmați eradicarea cu examinarea ulterioară a scaunului la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului. Ivermectina are o eficacitate slabă împotriva anchilostomosului și nu este recomandată.

Q. Explicați pe scurt despre larva migrans cutanată (erupție târâtoare).

- Larva migrans cutanată sunt erupții târâtoare cauzate de larvele de *Ancylostoma braziliense* și *A. caninum* ale căror ouă se găsesc în fecalele de câine și pisică. *Strongyloides stercoralis* poate produce, de asemenea, erupții târâtoare cunoscute sub numele de larva currens (care reflectă mișcarea rapidă a larvei strongyloides).
- Larvele care sunt prezente în sol pătrund în pielea intactă pentru a pătrunde în țesuturile subcutanate. În țesuturile subcutanate provoacă multiple tracturi serpiginose, intens pruriginoase, care progresează înainte. La capătul anterior al erupției larva este prezentă și se poate forma o blebă.
- Principalele zone afectate sunt dorsul și talpa picioarelor, fesele, talia pelviană, picioarele și umerii.
- Infestarea este de obicei autolimitată și poate persista câteva zile până la luni, dar rareori ani de zile.
- Sindromul Loeffler (infiltrate pulmonare migratoare tranzitorii, eozinofilie din sângele periferic și eozinofilie din spută) se observă în multe cazuri de larva migrans.

Tratament

- Ivermectina este medicamentul de elecție. Doza este de 150-200 pg/kg în doză unică.
- Medicamentul alternativ este albendazolul (200 mg de două ori pe zi timp de 5-7 zile).
- Aplicarea locală a cremei de tiabendazol 15% timp de 7 zile este la fel de eficientă ca ivermectina.
- Antihistaminicele pot fi de valoare în mâncărimea intensă.

Q. Discutați caracteristicile clinice, diagnosticul și tratamentul strongiloidiazei.

- Strongyloidiaza este o infecție intestinală a oamenilor cauzată de *Strongyloides stercoralis*.
- Viermii adulți sunt mici și măsoară 2 mm lungime. Ei locuiesc în partea superioară a jejunului. Femela adultă își depune ouăle în mucoasa jejunului. Ouăle eclozează și eliberează larvele rabditiforme, care sunt trecute în scaun. În sol, larvele rabditiforme se dezvoltă în larve filariforme infecțioase. Larvele filariforme pătrund în pielea oamenilor și sunt transportate de sânge în plămâni. În plămâni, ei urcă în arborele respirator, intră în faringe și sunt înghițiți. La atingerea jejunului, aceste larve se maturizează în viermi adulți. Acest ciclu este cunoscut sub numele de ciclu direct gazdă-sol-gazdă.
- În ciclul indirect, larvele rabditiforme se dezvoltă în viermi adulți care trăiesc liber, care locuiesc în sol. Acești adulți care trăiesc liber se reproduc sexual pentru a produce larve filariforme care inițiază un nou ciclu uman.
- În ciclul de autoinfecție, larvele rabditiforme se dezvoltă în larve filariforme înainte de a fi trecute în scaun. Ele pot invada apoi mucoasa intestinală sau pielea perianală a aceleiași gazde fără a trece mai întâi printr-o fază de sol. Acest lucru poate duce la creșterea enormă a numărului de viermi ("hiperinfecție"). Acest lucru este observat la pacienții cu infecție H I V și la pacienții care iau corticosteroizi.

Caracteristici clinice

- Migrarea larvelor prin piele poate produce erupții cutanate cu mâncărime (mâncărime la sol).
- Migrarea larvelor prin plămâni produce tuse, dispnee, hemoptizie și bronhospasm.
- Viermii adulți din intestin pot produce dureri abdominale, balonare, diaree, steatoree și scădere în greutate.
- Autoinfecția poate provoca urticarie în abdomen și fese (larva currens).
- Hiperinfecția cu *Strongyloides* apare atunci când pacienții infectați cronic cu *S. stercoralis* devin imunodeprimați sau dacă pacienții imunodeprimați dezvoltă strongiloidiază acută. Acest lucru duce la proliferarea necontrolată a larvelor cu diseminare către alte organe, inclusiv plămâni, ficat și creier. Aceasta poate provoca diaree, pneumonie, encefalită meningo și moarte. Infecțiile bacteriene și fungice apar adesea din cauza scurgerii florei intestinale din diza intestinală îmbătrânită de larvele în mișcare. Bacteriile enterice sunt, de asemenea, transportate de larvele invazive pe suprafețele lor exterioare, ceea ce poate duce la septicemie.

Diagnostic

- Examinarea scaunului pentru larve (cel puțin trei probe).
- Eozinofilie la unii pacienți.
- Examinarea aspiratului duodenal pentru depistarea larvelor.
- ELISA pentru detectarea anticorpului IgG la *S. stercoralis*.
- La pacienții cu infecție diseminată, teste de scaun, ELISA și sputa și examen de sânge pentru larve.

Tratament

- Medicamentul de elecție este ivermectina (200 pg/kg/zi) timp de 2 zile.
- Un medicament alternativ, dar mai puțin eficient este albendazolul, administrat oral în doză de 400 mg de două ori pe zi timp de 7 zile.

- În infecțiile sistemice diseminate, trebuie administrate atât ivermectină, cât și albendazol, care pot fi continuate timp de 7 zile sau până la eliminarea paraziților.

Q. Descrieți pe scurt despre filariaza limfatică și filariaza bancroftiană.

- Filariaza este un grup de afecțiuni cauzate de infecția cu nematozi sub formă de fir aparținând familiei *Filariidae*. Ele invadează limfaticile și țesuturile subcutanate și profunde ale oamenilor. Filariaza include următoarele afecțiuni:
 - Filarioza limfatică cauzată de *Wuchereria bancrofti* și *Brugia malayi*.
 - Loiază cauzată de *Loa loa*.
 - Onchocercosis (orbirea râului) cauzată de *Onchocerca volvulus*.

Filarioza limfatică

Patogeneza

- Filarioza limfatică este cauzată de *Wuchereria bancrofti* și *Brugia malayi*. Acești nematozi sunt transportați la oameni prin înțepăturile țânțarilor infectați dintr-un număr de specii diferite, cele mai frecvente fiind *Culex fatigans* în infecția cu *W. bancrofti* și *Mansonioides* în infecțiile cu *B. malayi*.
- Viermii adulți trăiesc în limfaticile oamenilor. Femelele produc microfiliarii care circulă în număr mare în sângele periferic noaptea. La țânțar, microfiliariile ingerate se dezvoltă în larve infecțioase.
- La om, microfiliariile sunt prezente în principal în capilarele plămânilor și provoacă eozinofilie pulmonară. Prezența viermilor adulți în limfaticile provoacă limfangita alergică. Episoadele recurente de limfangita alergică duc la obstrucție limfatică intermitentă (limfangita obliterantă) și limfedem tranzitoriu, care ulterior poate deveni permanent la nivelul piciorului (elefantiază), braț, organe genitale sau sân. Creșterea presiunii limfatice poate provoca un flux retrograd al limfei sau ruperea limfaticelor provocând chilurie, ascită chilosă și revărsat pleural chilos.
- Nematozii filarii conțin bacterii endosimbiotice, *Wolbachia*. Acestea sunt esențiale în fertilitatea și supraviețuirea viermilor. Doxiciclina epuizează *Wolbachia* din viermi și duce la sterilitate pe termen lung a viermilor și activitate macrofilaricidă.

Caracteristici clinice

Dermato-adenolimfangita acută (ADLA)

- Asociat cu febră și frisoane.
- Zona afectată de obicei la extremități este extrem de dureroasă, caldă, roșie, umflată și sensibilă.
- Ganglionii limfatici drenați din zona inghinală sau axilă devin umflați și sensibili.
- Pot exista limfangite, limfadenite, celule sau abcese.
- Pătrunderea bacteriilor prin leziunile părților afectate este responsabilă.

Limfangita filariană acută

- Limfangita se manifestă ca durere, sensibilitate și eritem de-a lungul cursului limfaticului inflamă.
- Ganglionii limfatici inghinali pot deveni măriți, dureroși și sensibili.
- Nu este asociat cu febră, toxemie sau semne de infecție bacteriană secundară.

Epididimo-orchită acută și funiculită

- Caracterizat prin durere severă, sensibilitate și umflare a scrotului, de obicei, cu febră și rigoare.
- Testiculele, epididimul sau cordonul spermatic pot deveni umflate și extrem de sensibile.
- Precipitată și de infecții secundare.

Stadiul cronic

- Caracterizat prin limfedem permanent („elefantiază”) al picioarelor, edem scrotal, hidrocel, ascită chilosă, revărsat pleural chilos și chilurie.

Investigații

- În stadiile incipiente ale limfangitei poate exista eozinofilie din sângele periferic. Microfiliariile nu sunt observate în sângele periferic.
- La aproximativ 1 an de la momentul infecției, microfiliariile pot fi demonstrate în sângele periferic noaptea.
- Microfiliariile sunt de obicei prezente în lichidul hidrocel care poate conține ocazional un vierme adult.
- „Testul de provocare cu dietilcarbamină (DEC)” implică administrarea a 100 mg DEC care de obicei produce probe de sânge pozitive în decurs de 30-60 de minute.
- Filariile calcificate pot fi uneori demonstrate prin radiografie.

- Testele serologice care demonstrează anticorpii împotriva antigenelor filariale sunt nespecifice.
- Detectarea antigenului în sânge prin ELISA sau metoda imunocromatică este foarte sensibilă și specifică pentru *W. bancrofti*.
- PCR pentru detectarea ADN-ului.
- Limfoscintigrafie cu radionuclizi pentru a detecta anomalii limfatice răspândite.

Tratament

- DEC 6 mg/kg în trei doze divizate timp de 12-21 de zile ucide microfiliariile și viermii adulți.
- Ivermectina este eficientă în uciderea microfiliariilor, dar nu și a viermilor adulți.
- Doxiciclină 200 mg pe zi timp de 4 săptămâni plus ivermectină în doză unică (200 pg/kg).
- Antihistaminice și corticosteroizi pot fi necesari pentru a controla fenomenele alergice.
- Chirurgia poate fi de folos în elefantiaza stabilită.

Controla

- Administrare în masă de DEC 6 mg/kg în doză unică împreună cu 400 mg de albendazol o dată pe an în zonele extrem de endemice.

Î. Dă o scurtă descriere a eozinofiliei pulmonare tropicale.

- Acesta reprezintă un răspuns atipic al gazdei la diferite filarii, inclusiv *W. bancrofti* și *B. malayi*. Antigenele eliberate atunci când acești paraziți sunt distruși inițiază o reacție imediată mediata de IgE. Reacția inflamatorie eozinofilă, în timp, progresează spre formarea granulomului și fibroză. La copii, poate exista o mărire marcată a ganglionilor limfatici și a splinei (sindromul Meyers-Kouwenaar), în timp ce la adulți se observă tuse, bronhospasm nocturn și infiltrate pulmonare miliare (sindrom Weingarten sau eozinofilie pulmonară tropicală).
- Poate evolua spre fibroză interstițială.

Diagnostic

- Istoric de rezidență prelungită într-o zonă endemică.
- Lipsa microfiliariilor în sângele periferic în ciuda examinărilor repetate.
- Eozinofilie din sângele periferic peste 3000/mL.
- Titruri mari de anticorpi filariali.
- Niveluri de IgE de cel puțin 1000 unități/mL.
- Răspunsul terapeutic la DEC în 7-10 zile de la inițierea terapiei (medicamentul este continuat timp de 2 săptămâni).

Î. Scrieți o scurtă notă despre gonoree.

Î. Ce este uretrita gonococică acută?

- Gonoreea, o boală cu transmitere sexuală (STD) se datorează diplococului Gram negativ, *Neisseria gonorrhoeae*, care infectează epiteliul columnar al uretrei, endocervixului, rectului, faringelui și conjunctivei.
- Deși de obicei rămâne localizat în locurile inițiale ale infecției, poate urca la tractul genital pentru a provoca boala inflamatorie pelviană (BIP) la femei și epididimo-orchită și prostatita la bărbați. Diseminarea poate duce la bacteriemie.
- Transmiterea se face prin contact genital-genital, genital-anorectal, oro-genital sau oro-anal sau prin transmitere de la mamă la copil la naștere.

Caracteristici clinice

- La bărbați, prezentarea predominantă este uretrita acută („clap”). Perioada de incubație este de 2-7 zile după expunere. Simptomele sunt scurgeri uretrale și disurie. La examinare, pot exista scurgeri uretrale mucopurulente, care pot fi însoțite de eritem al meatului uretral.
- La femei, simptomele se referă la infecțiile endocervicale și uretrale și includ secreții vaginale crescute sau modificate, sângerări intermenstruale, disurie și menoragie.
- Infecția asimptomatică a tractului genital apare până la 50% dintre femei.
- Infecțiile rectale și faringiene sunt de obicei asimptomatice.
- Bacteremia gonococică este mai puțin frecventă și se prezintă cu leziuni cutanate, febră, artralгии, artrită acută și tenosinovite. Leziunile cutanate apar inițial ca mici vezicule care ulterior devin pustule și dezvoltă o bază hemoragică. Artrita gonococică este asimetrică și migratoare.

- Perihepatita acută (sindromul Fitz-Hugh-Curtis) este o complicație rară a PID și se crede că apare prin extinderea directă a *N. gonorrhoeae* de la trompele uterine la capsula hepatică și peritoneu de-a lungul jgheburilor paracolice. Pacienții prezintă durere ascuțită, pleuritică, în cadranul superior drept.
- La nou-născuți, transmiterea perinatală a gonoreei poate produce oftalmie neonatală.

Diagnostic

- Piurie sterilă - adică leucociturie care însoțește un raport negativ de urocultură.
- Colorația Gram și cultura secrețiilor uretrale, genitale, rectale, faringiene sau oculare.
 - La colectarea probelor la bărbați cu uretrita, orice scurgere prezentă la nivelul meatului poate fi ușor recuperată pentru examinare. Dacă nu există scurgeri la nivelul meatului, materialul uretral trebuie recuperat prin introducerea și rotirea unui tampon mic la 2-3 cm în uretră.
 - Testele de amplificare a acidului nucleic (NAAT) sunt în general mai sensibile decât cultura. Ele pot fi utilizate pe probe de urină și pe tamponate din endocervix, uretră, rect și faringe.
 - Anticorpi monoclonali conjugați cu fluoresceină prin microscopie cu fluorescență directă pentru detectarea antigenului.
 - Teste imunologice legate de enzime pentru detectarea antigenului gonococic.
 - Hemoculturi în boala diseminată.

Tratament

- Rezistența la penicilină, tetraciclină, ampicilină și chinolonă este destul de frecventă și, prin urmare, nu trebuie utilizată pentru tratarea infecțiilor gonococice.
- Unul dintre următoarele regimuri este recomandat în prezent:
 - Cefiximă 400 mg oral (doză unică)
 - Ceftriaxonă 250 mg intramuscular (doză unică)
 - Spectinomycină 2 g intramuscular (doză unică)
- Dacă rezistența la chinolonă și azitromicină nu reprezintă o problemă:
 - Ciprofloxacină 500 mg oral (doză unică)
 - Ofloxacină 400 mg oral (doză unică)
 - Levofloxacină 250 mg oral (doză unică)
 - Azitromicină 2 g pe cale orală (doză unică)
- Pentru epididimo-orchită, doxiciclină 100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile împreună cu o doză de ceftriaxonă sau ciprofloxacină.
- Pentru infecția gonococică diseminată, ceftriaxonă 1 g o dată pe zi sau cefotaximă 1 g la 8 ore sau spectinomycină 2 g la fiecare 12 ore timp de 7 zile.
- Co-infecția cu *Chlamydia trachomatis* este frecventă la pacienții tineri, heterosexuali, cu gonoree. Tratamentul pentru gonoree trebuie să fie însoțit în mod obișnuit de un tratament eficient pentru infecția cu *Chlamydia* (azitromicină 1 g în doză unică sau doxiciclină 100 mg de două ori pe zi timp de 7 zile).

Î. Discuțați caracteristicile clinice și tratamentul chancroidului.

Î. Explicați pe scurt despre bubo.

- Chancroul sau șancru moale este o infecție acută cu transmitere sexuală caracterizată prin ulceratii genitale dureroase asociate cu adenopatie inghinală inflamatorie. Organismul responsabil este *Haemophilus ducreyi*.
- Coinfecția cu *Treponema pallidum* și *Herpes simplex* în 10% cazuri.

Caracteristici clinice

- Perioada de incubație este de obicei de 3-10 zile.
- Pe organele genitale externe apare o mică papulă inflamatorie, care se ulcerează în 2-3 zile pentru a da naștere ulcerului chancroidal clasic. Ulcerul chancroidal clasic este superficial. Marginea este zdrențuită și subminată. Baza ulcerului este acoperită de un exsudat necrotic. Ulcerul chancroidal este dureros și nu este indurat.
- Apare adenopatie inghinală acută, dureroasă, sensibilă, inflamatorie. Nodulii implicați se mată, formând un bubon supurat uniocular. Pielea de deasupra se poate rupe formând un singur ulcer profund.
- Diagnosticul se bazează pe izolarea *Haemophilus ducreyi* de un ulcer sau bubo care apar ca tijă Gram-negativă, subțire sau cocobacil într-un lanț, așa-numitul model „școală de pești”.

Tratament

- Rezistența la cloramfenicol, tetraciline, ampicilină și sulfonamide este frecventă.
- Regimurile eficiente includ:
 - Ceftriaxonă 250 mg intramuscular în doză unică.
 - Azitromicină 1 g în doză unică.
 - Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi timp de 7 zile.
 - Ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile.
- Partenerii sexuali ai pacienților care au chancroii trebuie examinați și tratați, indiferent dacă sunt prezente simptome ale bolii, dacă au avut contact sexual cu pacientul în timpul celor 10 zile premergătoare apariției simptomelor de către pacient.

Î. Descrieți pe scurt despre infecțiile cu Chlamydia.

Î. Scrieți o scurtă notă despre limfogranulomul venereu (LGV).

- Chlamydia trachomatis este o boală cu transmitere sexuală.

Caracteristici clinice

- Asimptomatică.
- Trahomul.
- Uretrita, epididimita, prostatita, cervicita și salpingita.
- Infecția netratată la bărbați poate provoca infertilitate și artrită reactivă.
- Majoritatea femeilor cu infecție cu *C. trachomatis* sunt de obicei asimptomatice; Prin urmare, acestea sunt mai predispuse să dezvolte complicații din infecția cu Chlamydia nedagnosticată, cum ar fi BIP, infertilitatea sau sarcina ectopică.
- Limfogranulomul venereu (LGV) este o manifestare tipică a *Chlamydia trachomatis*.
 - Leziunea genitală primară apare de la 3 zile la 3 săptămâni după expunere. Este o veziculă mică, nedureroasă sau ulcer sau papulă neindurată, situată pe organele genitale externe.
 - Sindromul inghinal se caracterizează prin limfadenopatie inghinală dureroasă care începe la 2-6 săptămâni după expunerea presupusă. Limfadenopatia inghinală este de obicei unilaterală. Nodurile sunt inițial discrete, care ulterior devin mate, fluctuante și supurative. Pielea de deasupra se fixează, se inflama și se subțiază. În cele din urmă, se dezvoltă mai multe fistule de drenare. Poate apărea o mărire extinsă a ganglionilor limfatici inghinali deasupra și sub ligamentul inghinal ("semnul de șanț").
 - Simptomele constituționale includ febră, frisoane, cefalee, anorexie, meningism, mialgii și artralгии.

Diagnostic

- Izolarea tulpinii LGV de chlamydia din puroi bubo aspirat, rect, uretră, endocervix sau din alt țesut infectat
- Testul cutanat Frei este de puțină valoare.
- Teste serologice (de exemplu testul de microimunofluorescență și testul de fixare a complementului) pentru detectarea anticorpilor.
- Test de anticorpi imunofluorescent direct pentru a identifica antigenelor asociate cu bacteriile din frotiu.
- Sonde de acid nucleic și PCR pentru detectarea antigenelor.

Tratament

- Azitromicină 1 g în doză unică sau doxiciclină 100 mg BID timp de 7 zile.
- Pentru LGV, doxiciclină 100 mg BID timp de 3 săptămâni sau eritromicină 500 mg QID timp de 3 săptămâni.
- Buboii fluctuanți trebuie aspirați cu o seringă și un ac.

Q. Discutați granulomul inghinal (donovanoză).

- Granulomul inghinal este o boală ulcerativă genitală cauzată de bacteria intracelulară Gram-negativă *Klebsiella granulomatis* (cunoscută anterior ca *Calymatobacterium granulomatis*).

Caracteristici clinice

- Se prezintă ca leziuni ulcerative nedureroase, progresive, fără limfadenopatie regională.
- Leziunile sunt foarte vasculare („aspect roșu beefy”) și sângerează ușor la contact. Cu toate acestea, prezentarea clinică poate include și variante hipertrofice, necrotice sau sclerotice.

- Organismul cauzal este dificil de cultivat și diagnosticul necesită vizualizarea corpurilor Donovan cu colorare întunecată pe pregătirea zdrobirii de țesut sau biopsie folosind colorația Wright.

Tratament

- Tratamentul oprește progresia leziunilor, deși poate fi necesară o terapie prelungită pentru a permite granulara și repetelizarea ulcerelor.
- Tratamentul cu antibiotice este necesar timp de cel puțin 3 săptămâni.
- Regimurile eficiente includ:
 - Doxiciclină 100 mg oral de două ori pe zi.
 - Trimetoprim-sulfametoxazol un comprimat cu concentrație dublă (800 mg/160 mg) oral de două ori pe zi
 - Ciprofloxacina 750 mg oral de două ori pe zi.
 - Eritromicină bază 500 mg oral de patru ori pe zi.
 - Azitromicină 1 g oral o dată pe săptămână.

Î. Dă o scurtă descriere a sifilisului.

Q. Descrieți condilomata lata, pete mucoase și ulcere ale urmei de melc.

- Sifilisul este o infecție sistemică cronică cauzată de *Treponema pallidum* și se transmite de obicei pe cale sexuală. Cele mai multe cazuri sunt dobândite prin contact sexual cu leziuni infecțioase - adică șancru, plasure mucoase, erupții cutanate sau condiloame lata. Se poate transmite și prin moduri non-sexuale, adică transfuzie sau infecție în uter.
- Treponema pallidum* poate pătrunde rapid în membranele mucoase intacte sau pielea abrazită. În câteva ore, ei intră în limfatice și sânge pentru a produce infecție sistemică. Leziunea primară apare la locul inoculării. Manifestările generalizate parenchimatose, constituționale și mucocutanate ale sifilisului secundar apar de obicei la aproximativ 6-8 săptămâni de la vindecarea șancrului.

Clasificare

Sifilis dobândit

- Sifilis primar
- Sifilis secundar
- Sifilis latent
- Sifilis tardiv (ternar, cuaternar)

Sifilis congenital

- Precoce
- Tarziu
- Stigmat

Sifilis primar

- Șancrul primar începe ca o singură papulă nedureroasă care devine rapid o leziune ulcerată și indurată („hard chan cre”). Șancrul este de obicei localizat pe penis la bărbații heterosexuali. La bărbații homosexuali, poate fi văzut în canalul anal, rect sau în interiorul gurii. La femele, locurile primare comune sunt colul uterin și labiile.
- Limfadenopatia regională însoțește de obicei leziunea primară, apărând în decurs de 1 săptămână de la debutul leziunii. Nodurile sunt ferme, cauciucate, nesupurative, nedureroase și nesensibile. Șancrele genitale și anale externe produc - limfadenopatie inghinală bilaterală. Șancrele colului uterin și vaginului duc la adenopatie iliacă sau perirectală.
- Șancrul primar se vindecă de obicei în 4--6 săptămâni (chiar și fără tratament), dar limfadenopatia poate persista luni de zile.
- Sifilisul primar la pacienții seropozitivi este adesea asimptomatic și acești pacienți prezintă frecvent infecție secundară sau latentă.

Sifilis secundar

- Sifilisul secundar se dezvoltă la 6-8 săptămâni de la apariția șancrului primar. Începe cu simptome de infecție generalizată, cum ar fi stare generală de rău, dureri de cap și febră de grad scăzut. Cele patru semne cardinale ale sifilisului secundar sunt:
 - erupții cutanate (75%)
 - limfadenopatie generalizată (50%)
 - Condilomata lata (10%)
 - Petice mucoase (30%).
- Erupțiile cutanate încep ca leziuni maculare pe trunchi și membrele proximale, progresând către o erupție papulară generalizată. Aceste leziuni pot evolua spre ulcere necrotice, care implică frecvent palmele și tălpile.
- Limfadenopatia generalizată, fermă, nesensibilă apare în aproximativ 50% din cazuri.

- În zonele calde, umede, intertriginoase, inclusiv zona perianală, vulva, scrotul și interiorul coapselor, papulele se măresc și se erodează pentru a produce leziuni largi, umede, de culoare roz sau cenușiu-alb, foarte infecțioase numite condilomata lata.
- Pete mucoase apar în buze, mucoasa bucală, limbă, palat, faringe, vulvă, vagin sau gland penis. Plastura mucoasă tipică este o mucoasă superficială! eroziune înconjurată de o periferie serpiginoasă roșie și este de obicei nedureroasă. Uneori, ele se pot uni pentru a forma ulcere cu „urme de melc”.
- Alte manifestări mai puțin frecvente ale sifilisului secundar includ meningita, hepatita, nefropatia (proteinurie, sindromul nefrotic sau glomerulonefrita hemoragică), afectarea gastrointestinală, afectarea oculară (uveită anterioară, coroidită, cheratită interstițială, vasculită retiniană, retinită sau dacuită retiniană, oculară oculară). sclerita), artrita și periostita.
- După câteva luni, sifilisul secundar se rezolvă pentru a fi urmat de o perioadă latentă.

Sifilis latent

- Sifilisul „latent timpuriu” cuprinde primul an după infecție, în timp ce sifilisul „latent tardiv” începe la primul an de la infecție. Diagnosticul de sifilis latent se stabilește pe baza:
 - Test pozitiv de anticorpi treponemici specifici pentru sifilis.
 - Examinare normală a LCR.
 - Absența manifestărilor clinice ale sifilisului la examenul fizic și filmul toracic.
 - Antecedente de leziuni primare sau secundare.
 - Antecedente de expunere la sifilis.
- Femelele gravide cu sifilis latent (în special latent precoce) pot infecta fătul în uter.
- Aproximativ 70% dintre pacienții netratați nu dezvoltă niciodată caracteristici ale sifilisului tardiv; restul 30% din cazuri continuă să dezvolte sifilis tardiv.

Sifilis târziu

Neurosifilis tardiv asimptomatic

- Pacientul nu prezintă simptome sau semne.
- LCR prezintă pleocitoză mononucleară și proteine crescute.
- VDRL este pozitiv.
- Pacienții sunt expuși riscului de a dezvolta neurosifilis simptomatic și, prin urmare, această afecțiune necesită tratament.

Sifilis terțiar (benign gumatos).

- Aceasta durează 10 sau mai mulți ani pentru a se dezvolta și afectează pielea, țesuturile subcutanate, membranele mucoase, submucoasa, ficatul, splina și oasele. Trăsătura caracteristică este o leziune granulomatoasă numită gingie m a.

Sifilis cuaternar

- Sifilisul cuaternar include sifilisul cardiovascular și neurosifilisul.
- Manifestările sifilisului cardiovascular (de exemplu aortita) sunt discutate la „Boli ale sistemului cardiovascular” și ale neurosifilisului (de exemplu sifilisul meningovascular și tabes dorsalis) la „Boli ale sistemului nervos”.

Sifilisul congenital

Sifilisul congenital precoce

- Manifestările apar în primii 2 ani de viață, cel mai adesea între 2 și 10 săptămâni. Ele seamănă cu caracteristicile sifilisului secundar.
- Rinită cu mucoase pătate de sânge sau „snuffles”.
- Leziuni mucocutanate, inclusiv bule, vezicule, pete mucoase și condilom lata.
- Implicarea osoasă sub formă de osteocondrită, osteită și periostita. Pseudoparalizia papagalului apare din cauza epifizitei dureroase care provoacă reticenta de a se mișca.
- Hepatosplenomegalia, limfadenopatia, anemia, icterul și trombocitopenia sunt simptome importante ale sifilisului congenital precoce.

Sifilisul congenital târziu

- Apare după vârsta de 2 ani.
- Rămâne subclinic în 50-60% cazuri.
- Keratită interstițială, surditate, articulații Clutton, neurosifilis, periostita gingioasă, distrugerea palatului și a septului nazal.
- Afectarea cardiovasculară este rară.

Stigmatetele sifilisului congenital

- Dinții lui Hutchinson (creștați central, incisivi centrali superiori distanțați larg), molari de dud (cuspidi suplimentari pe primii molari), bosing frontal, nas de șă, bărbie sabie (inclinație tibială anterioară).

Diagnostic

- În stadiile primare și secundare, *T. pallidum* poate fi demonstrat în leziunile infecțioase prin microscopie în câmp întunecat care arată o mișcare de rotație în derivă (tibușon).
- Anticorp fluorescent direct *T. pallidum* (DFA-TP) poate detecta *T. pallidum* în frotiuri fixe preparate din leziuni suspecte.
- Demonstrarea lui *T. pallidum* în țesuturi prin pete adecvate.

Teste serologice

Teste non-treponemice

- Folosit pentru screening.
- Măsurati atât anticorpii antifosfolipidici IgG, cât și IgM formați de gazdă ca răspuns la materialul lipoid eliberat de celulele gazdă deteriorate și lipidele de pe suprafețele celulare ale treponemului însuși.
- Titrurile de anticorpi de test non-treponemic corelează de obicei cu activitatea bolii, iar rezultatele trebuie raportate cantitativ. O modificare de patru ori a titrului este considerată necesară pentru a demonstra o diferență semnificativă clinic între două rezultate ale testelor non-treponemale care au fost obținute folosind același test serologic.
- Testele non-treponemale devin de obicei non-reactive cu timpul după tratament; totuși, la unii pacienți, acești anticorpi pot persista la un titru scăzut pentru o perioadă lungă de timp.
- Testele sunt:
 - Testul Laboratorului de Cercetare a Bolilor Venerice (VDRL).
 - Test rapid de reagină plasmatică (RPR).

Teste treponemale

- Folosit pentru confirmare.
- Majoritatea pacienților care au teste treponemale reactive vor avea teste reactive pentru restul vieții lor, indiferent de tratament sau de activitatea bolii. Cu toate acestea, 15-25% dintre pacienții tratați în stadiul primar revin la non-reactivi după 2-3 ani.
- Titrurile de anticorpi din testul treponemic corelează slab cu activitatea bolii și nu trebuie utilizate pentru a evalua răspunsul la tratament.
- Diverse teste sunt:
 - Testul fluorescent de absorbție a anticorpilor treponemici (FTA-ABS) .
 - *T. pallidum* testul de hemaglutinare (TPHA) .
 - *T. pallidum* (TPI).

management

Etapă	Medicament	Regim
• Primar	Penicilina procainică Tetraciclină Doxiciclina Penicilina benzatinica	6.00.000 de unități IM o dată pe zi timp de 12 zile 500 mg oral de patru ori pe zi timp de 15 zile 100 mg oral de două ori pe zi timp de 15 zile 2,4 milioane de unități IM în doză unică (1,2 milioane de unități în fiecare fesă)
• Secundar	Penicilina procainică Penicilina benzatinica	6.00.000 de unități IM o dată pe zi timp de 15 zile 2,4 milioane de unități IM în doză unică
• Latent timpurie	Penicilina benzatinica	2,4 milioane de unități IM în doză unică
• Latent tardiv/terțiar	Penicilina benzatinica	2,4 milioane de unități IM săptămânal timp de 3 săptămâni
• Cardiovasculare	Penicilina benzatinica	2,4 milioane de unități IM săptămânal timp de 3 săptămâni
• Neurosifilis	Penicilina cristalina Procaină penicilină PLUS probenecid	18-24 milioane de unități/zi timp de 10-14 zile 2,4 milioane de unități/zi IM pentru 10-14 zile PLUS 500 mg QID timp de 10-14 zile

- În sifilisul latent primar, secundar și precoc, pacienții alergici la penicilină trebuie să primească tetraciclină sau doxiciclină timp de 2 săptămâni. În sifilisul latent tardiv, durata este de 4 săptămâni.
- Ceftriaxona mai poate fi utilizată în doză de 1 g o dată pe zi timp de 10-14 zile. Azitromicina în doză unică de 2 g este de asemenea eficientă, cu excepția bărbaților care fac sex cu bărbați și în timpul sarcinii.
- O scădere de patru ori a titrurilor non-treponemale la 3 până la 6 luni este considerată un răspuns satisfăcător la tratament în toate etapele sifilisului.
- Pentru neurosifilis, urmărirea ar trebui să includă puncția lombară cu evaluarea LCR repetată la fiecare 6 luni până când numărul de celule este normal. Dacă numărul de celule nu a scăzut după 6 luni, trebuie luată în considerare retratarea.

Reacția Jarisch-Herxheimer

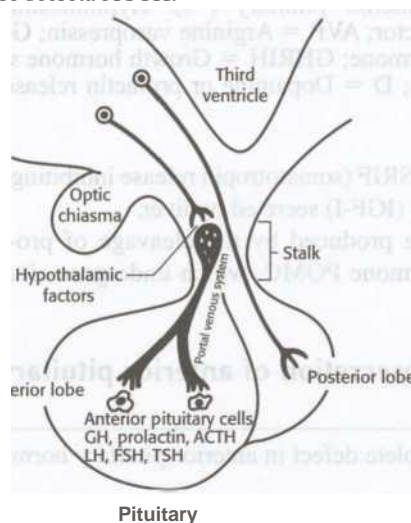
- Este o reacție febrilă acută însoțită frecvent de cefalee, mialgie și alte simptome care apare de obicei în primele 24 de ore după orice terapie pentru sifilis.
- Reacția Jarisch-Herxheimer apare cel mai adesea în rândul pacienților care au sifilis timpuriu.
- Pot fi utilizate antipiretice, dar nu s-a dovedit că acestea previn această reacție.
- Poate induce travaliul timpuriu sau poate provoca suferință fetală la femelele gravide. Această îngrijorare nu ar trebui să prevină sau să întârzie terapia.

Capitolul 18

Endocrin și metabolic Boli

Q. Descrieți anatomia glandei pituitare.

- Glanda pituitară este situată în sella turcică, acoperită de diafragma sellae.
- Este legată de sinusurile de aer sfenoidale dedesubt, chiasma optică deasupra și sinusurile cavernoase lateral.
- Glanda este compusă din doi lobi, lobul anterior (adenohipofiză) și lobul posterior (neurohipofiză).
- Glanda pituitară este conectată la hipotalamus prin tulpina infundibulară care transportă vasele porte care transportă sângele din hipotalamus către lobul anterior și fibrele nervoase către lobul posterior.
- Colorația convențională demonstrează trei tipuri de celule în lobul anterior: acidofile, bazofile și cromofobe.
- Microscopic electronic, cinci tipuri distincte de celule pot fi identificate în hipofiza anterioară, care secretă șase hormoni diferiți. Aceștia sunt somatotrofei care secretă GH, lactotrofei care secretă prolactină (PRL), tirotrofii care secretă TSH, gonadotrofei care secretă FSH și LH și corticotrofei care secretă ACTH.



Q. Enumerate the pituitary hormones. Give their principal actions.

Hormone

Anterior pituitary hormones

- Thyroid stimulating hormone (TSH)
- Luteinising hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH)

Actions

Stimulates the production of thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) In males, both FSH and **LH** are necessary for spermatogenesis In males, FSH stimulates Sertoli cells to secrete androgen binding protein (ABP), transferrin, plasminogen activator and inhibin In males, **LH** stimulates Leydig cells to produce testosterone In females, FSH promotes growth and development of ovarian follicles during the follicular phase of menstrual cycle In females, the mid-cycle peak of LH (LH surge) induces ovulation In females, both FSH and LH are necessary for the development of corpus luteum during the luteal phase of menstrual cycle Promotes growth

- Growth hormone (GH)

Hormonul	Acțiuni
<ul style="list-style-type: none"> Prolactina (PRL) Hormonul adrenocorticotrof (ACTH) controlează eliberarea de cortizol din cortexul suprarenal și pigmentarea pielii 	Își exercită principalele efecte asupra sânilor, stimulând lactația
Hormonii hipofizei posterioare	
<ul style="list-style-type: none"> Arginină vasopresină (AVP) Oxitocina 	Promovează reabsorbția apei de către tubii renali Promovează contracția uterului și exprimarea laptelui din sâni

Î. Care sunt hormonii hipotalamici care influențează hipofiza anterioară? Dați principalele lor efecte.

Hormoni hipotalamici care stimulează hipofiza anterioară (^). Hormonii hipotalamici care inhibă hipofiza anterioară (^). CRF = factor de eliberare a corticotrofinei; AVP = arginină vasopresină; GnRH = hormon de eliberare a gonadotrofinei; GHRH = Hormon de eliberare a hormonului de creștere; GHRH = Hormonul inhibitor al eliberării hormonului de creștere sau somatostatina; TRH



= hormon de eliberare a tirotrofinei; D = factor inhibitor al eliberării de dopamină sau prolactină; (3-LPH = (hormon hipofizar 3-lipotropic.

Nota:

- GHRH se numește acum somatostatin sau SRIF (factor inhibitor al eliberării somatotropinei). Hormonul de creștere își produce efectele principale prin factorul de creștere I asemănător insulinei (IGF-I) secretat de ficat.
- (3-Lipotropina ((3-LPH) este un hormon produs prin scindarea pro-opiomelanocortinei (POMC). Glanda pituitară anterioară produce pro-hormonul POMC, care este supus clivajului la adrenocorticotropină (ACTH) și (3-lipotropină).

Î. Oferiți o scurtă descriere a hiposecreției hipofizei anterioare (hipopituitarism și panhipopituitarism).

- Hipopituitarismul este defectul parțial sau complet al secreției hormonului hipofizar anterior și poate rezulta din boala hipofizară sau hipotalamică.

Etiologie

<ul style="list-style-type: none"> Congenital hypothalamic Acquired hypothalamic 	Deficiențe de GnRH (sindrom Kallmann), TRH, GHRH Craniofaringiom, sarcoidoză, tuberculoză, histiocitoză-X, chirurgie, radioterapie, tumori, traumatisme craniene
<ul style="list-style-type: none"> Pituitary 	Adenom hipofizar, necroză postpartum (sindrom Sheehan), autoimună (hipofizită limfocitară), chirurgie, radioterapie, hemoragie (apoplexie hipofizară), sindrom sella goală, hemocromatoză

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice depind de leziunea de bază.
- Când hipopituitarismul este secundar tumorilor hipofizare, pot fi prezente simptome legate de efectele de masă (de exemplu, cefalee, tulburări de vedere, diplopie, modificări electrolitice și tulburări ale sistemului nervos autonom produse de implicarea hipotalamică).
- Cu leziuni progresive (de exemplu, tumori hipofizare nefuncționale) are loc o pierdere secvențială a secreției hormonale. În cele din urmă pacientul intră în comă ca urmare a hipoglicemiei, intoxicației cu apă și hipotermiei.

• deficit de GH	Cel mai devreme a apărut, dar nu există simptome semnificative la adulți. Poate produce un risc crescut de fractură, un profil de risc cardiovascular perturbat (depunere de grăsime viscerală, LDL crescut și HDL redus) și o scădere a calității vieții. La copii, înălțimea finală mai mică, scăderea masei corporale slabe și masa groasă mai mare
• deficit de LH	Conduce la pierderea libidoului și impotența la bărbați și la oligomenoree sau amenoree, atrofie vaginală și bufeuri la femei. Mai târziu, la bărbați, pot apărea ginecomame și scăderea frecvenței bărbieritului. La ambele sexe, apar infertilitate și osteoporoză, părul axilar și pubian devine rar, iar pielea devine mai fină și ridată.
• deficit de ACTH	Conduce la deficiența de cortizol care duce la simptome și semne de insuficiență suprarenală (de exemplu, oboseală, slăbiciune, amețeli, greață, vărsături, hipotensiune arterială, hipoglicemie, scădere în greutate) cu paloarea pielii din cauza lipsei de melanină și a electroliților plasmatici normali (conservarea relativă a producției de mineralocorticoizi)
• deficit de TSH	Conduce la simptome și semne de hipotiroidism secundar (oboseală, intoleranță la frig, constipație, creștere în greutate, căderea părului, piele uscată, bradicardie, răgușeală, procese mentale lente)
• deficit de PRL	Eșecul lactației

- Celulele lactotrofe, spre deosebire de orice alte linii de celule pituitare, primesc semnale predominant inhibitoare de la hipotalamus; acest control inhibitor explică creșterea nivelului de prolactină care rezultă fie din leziuni hipotalamice, fie din deconectarea hipotalamo-hipofizară. Cu toate acestea, atunci când hipofiza în sine este deteriorată, nivelurile de prolactină scad.
- În comparație cu insuficiența suprarenală primară, deficitul de ACTH nu provoacă pierderea de sare, contracție de volum și hiperkaliemie, deoarece nu are ca rezultat o deficiență importantă clinic de aldosteron. În plus, deficitul de ACTH are ca rezultat paloarea pielii și nu hiperpigmentare.

Investigații de laborator

- Demonstrarea nivelurilor scăzute de hormoni hipofizari trofici în stabilirea hormonilor țintă scăzut. Cu toate acestea, uneori, nivelurile de hormoni trofici pot fi normale.
 - T liber scăzut 4 cu TSH scăzut sau necorespunzător normal.
 - Cortizol scăzut de dimineață cu ACTH scăzut sau inadecvat normal.
 - Testosteron scăzut fără creșterea gonadotrofinelor (LH și FSH).
 - Nivel scăzut de IGF-I (un indicator al deficitului de GH).
- Testele de provocare pot fi necesare pentru a evalua rezerva pituitară. Acestea includ:
 - Răspunsul GH la hipoglicemia indusă de insulină, L-dopa sau combinația de arginină și GHRH. Hipoglicemia indusă de insulină (cunoscută și ca test de toleranță la insulină) este considerată testul standard de aur.
 - Nivelul de prolactină nu crește după TRH.
 - Răspunsul ACTH, evaluat prin măsurarea răspunsului cortizolului la hipoglicemia indusă de insulină, CRH sau metiraponă.
- Răspunsul TSH la TRH.

management

- Deficitul de ACTH se tratează cu cortizol 20 mg dimineața și 10 mg seara sau prednisolon 5 mg dimineața și 2,5 mg seara. Dozele trebuie cel puțin dublate în timpul bolii acute și administrate fără întârziere prin injecție intramusculară sau intravenoasă la pacienții care vărsă.
- Deficitul de TSH este tratat cu T_4 0,1-0,15 mg pe zi, cu scopul de a menține T_4 liber în quartila superioară a intervalului normal. T_4 nu trebuie administrat până când funcția suprarenală nu a fost evaluată și fie a fost constatată a fi normală, fie tratată.
- Deficitul de gonadotrofine este tratat cu hormoni sexuali de substituție (testosteron sau estrogen-progestin), în funcție de vârstă și sexul pacientului. Bărbații și femeile care doresc să fie fertili ar trebui să li se administreze gonadotropine.

Q. Discuțați diagnosticul diferențial, investigațiile și managementul staturii mici sau nanismului.

- Nanismul este definit ca o înălțime care este cu mai mult de 2 abateri standard sub media pentru vârstă, sex și populație.
- Majoritatea cazurilor se datorează unor variante normale de creștere (statură mică familială și întârzierea constituțională a creșterii și pubertății).

Differential diagnosis

- Familial (genetic) short stature
- GH deficiency
- Hypothyroidism
- Cushing's syndrome
- Gonadal dysgenesis
- Pseudohypoparathyroidism
- Bone-cartilage dysplasia
- Russell-Silver dwarfism
- Other causes

Viteza de creștere normală scăzută de-a lungul vieții

Bossing frontal, obezitate centrală, voce înaltă

Piele uscată, păr aspru, facies imatur

Obezitate centrală, striuri, hipertensiune arterială

Gât palmat, naevi pigmentați multiple, piept scut, dezvoltare sexuală întârziată

Facies lunar și obezitate, metacarpieni scurți, retard mintal Proportii anormale, macrocefalie

Mic la naștere, facies ascuțit, asimetrie

Sindromul Turner, RCIU, naștere prematură, boli cardiace congenitale

cianotice, boli cronice hepatice, pulmonare sau renale, subnutriție, rahitism, malabsorbție, diabet zaharat de tip 1 necontrolat, idiopatic

Investigatii de laborator

Test de screening	Tulburare
<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta osoasă • Film lateral pentru craniu • Calciul seric • Fosfat seric • Bicarbonat seric • Azot ureic din sânge (BUN) • Calciu, fosfataza alcalina, fier, feritina, albumina • Hemoleucograma completă • ESR • Cariotipul cromozomal • Tiroxina serică • IGF-1++++ §§§§/SM-C • Anticorpi antiendomisium, anticorpi antitransglutaminază tisulară 	<p>Întârziere constituțională, hipotiroidism, deficit de GH</p> <p>Craniofaringiom sau alte leziuni ale sistemului nervos central</p> <p>Pseudohipoparatiroidism</p> <p>Rahitism rezistent la vitamina D</p> <p>Acidoza tubulara renala</p> <p>Insuficiență renală</p> <p>Sindromul de malabsorbție</p> <p>Anemie, tulburări de nutriție</p> <p>Boala inflamatorie intestinală</p> <p>Disgeneza gonadală sau alte anomalii Hipotiroidism</p> <p>deficit de GH</p> <p>boala celiacă</p>

- Sindromul Sheehan rezultă din infarctul glandei pituitare în perioada postpartum.
- Infarctul hipofizar postpartum apare deoarece glanda pituitară mărită a sarcinii este mai vulnerabilă la ischemia hemoragiei postpartum și hipotensiunea arterială sistemică.
- Lipsa lactației este cel mai precoce simptom.
- Un alt simptom tipic este eșecul recăpătării menstruației după naștere și involuția sânilor.
- Alte simptome ale hipopituitarismului apar pe parcursul lunilor sau anilor, deși unii pacienți se prezintă acut.
- Mai puțin frecvent, se poate prezenta acut cu colaps circulator, hiponatremie severă, diabet insipid, hipoglicemie, insuficiență cardiacă congestivă, psihoză, ducând în final la comă și deces.

§§§§ Diagnosticul este același cu cel pentru hipopituitarism (a se vedea mai înainte). RMN-ul poate arăta hipofizară hipertrofică în stadii incipiente, dar mai târziu se dezvoltă hipofizară atrofică și sella goală. De asemenea, exclude o masă pituitară.

- Tratamentul este substituția hormonilor deficitari.
- Tumorile hipofizare pot fi microadenoame (mai puțin de 10 mm diametru) sau macroadenoame (mai mult de 10 mm diametru).
- Ele pot fi funcționale sau nefuncționale. Unele tumori funcționale pot produce mai mult de un hormon. Majoritatea tumorilor nefuncționale produc gonadotropine intacte sau subunitățile lor glicoproteice. Tumorile nefuncționale găsite întâmplător în timpul examinării RMN/CT sau la autopsie sunt cunoscute sub denumirea de incidentalome hipofizare.

Tumorile pituitare comune

- Macroadenom cu hipersecreție de GH.
- Microadenom cu hipersecreție de ACTH.
- Adenom secretor de prolactină (prolactinom).
- Craniofaringiom.
- Tumori metastatice.
- Parte a neoplaziei endocrine multiple de tip I (MEN-I), care include tumori paratiroidiene, pancreatice și hipofizare (de obicei

*IGF-1—Factor de creștere asemănător insulinei-I; cunoscut anterior ca somatomedin-C (SM-C)

Tratament

- Tratamentul cauzei subiacente.
- Hormonul de creștere poate fi de un anumit beneficiu la copiii cu nanism idiopatic.

Î. Descrieți sindromul Sheehan.

pro lactinom).

Caracteristici clinice

- Datorită hipofunției prin presiunea asupra țesutului hipofizar normal din jur (vezi hipopituitarism).
- Datorită implicării structurilor învecinate.
 - Dura—durere de cap (cea mai frecventă).
 - Chiasma optică, nervi sau tract – defecte ale câmpului vizual, pierderea acuității și atrofie optică.
 - Sinusul cavernos - paralizii ale nervilor III, IV și VI care duc la diplopie și strabism, amorțeală facială.
 - Hipotalamus - obezitate, tulburări de somn, sete, apetit și reglarea temperaturii și diabet insipid (DI).
 - Diverse - anosmie (afectarea lobului frontal), cefalee, vărsături, edem papil (creșterea tensiunii intracraniene).
- Datorită secreției de hormoni.
 - GH—acromegalie sau gigantism.
 - Prolactina - amenoree, galactoree și impotență.
 - ACTH-sindromul Cushing.
 - TSH-hipertiroidism.

Investigații

- Radiografia simplă a fosei hipofizare poate arăta una sau mai multe dintre următoarele anomalii:
 - Mărirea selei turcice.
 - Eroziunea procesului clinoid.
 - Calcificare supraselar.
 - Etajul dublu al sella.
- Scanare CT cu îmbunătățire a contrastului - mai sensibilă decât **RMN** pentru eroziuni osoase și prezența calcificării.
- Imagistica prin rezonanță magnetică (înainte și după gadolinu) - mai sensibilă decât scanarea CT pentru definirea tumorii țesuturilor moi.
- Graficul câmpului vizual poate identifica locul leziunii în unele cazuri:
 - Chiasma optică - hemianopie bitemporală.
 - Nervul optic - pierderea unilaterală a acuității sau scotom.
 - Tractul optic - hemianopia omonimă.

Investigații

- Investigații ale tumorii hipofizare (consultați tumora pituitară).
- Niveluri crescute de IGF-I.
- Nivelurile de GH sunt măsurate în timpul unui test oral de toleranță la glucoză (OGTT). Eșecul suprimării sau o creștere paradoxală a GH indică acromegalie.

Tratament

Chirurgie

- Îndepărtarea chirurgicală transsfenoidală a adenomului este tratamentul de elecție.

Terapie medicală

- Tratamentul primar cu medicamente este indicat în:
 - cei fără risc de afectare a vederii din cauza tumorii.
 - cei care sunt candidați săraci pentru operație; cei care refuză operația.
 - cei cu tumori puțin probabil să fie controlați prin intervenție chirurgicală.
 - cei care necesită păstrarea funcției hipofizare intacte (în special fertilitatea).
- Diabetul insipid (DI) poate fi împărțit în următoarele tipuri:
 - Producția deficitară de ADH.

Î. Ce este apoplexia hipofizară?

- Un sindrom clinic rar, dar care poate pune viața în pericol, rezultat din hemoragie acută sau infarct al glandei pituitare.
- Prezintă cu debut brusc de cefalee, vărsături, tulburări de vedere (deficiență de acuitate vizuală și afectare a câmpului vizual) și scăderea stării de conștiență.
- Apare de obicei în prezența unui adenom hipofizar.
- Managementul inițial constă în monitorizarea atentă a echilibrului de lichide și electroliți, cuplată cu înlocuirea imediată a hormonilor deficitari, în special a corticosteroizilor.
- Decompresia chirurgicală poate fi necesară la cei cu semne neuro-oftalmice progresive.

Î. Care sunt tumorile pituitare comune? Discutați pe scurt manifestările clinice, investigațiile și managementul acestora.

- Evaluarea funcțională a glandei—ex. teste hormonale.
 - Teste hormonale - PRL, IGF-I, cortizol urinar pe 24 de ore, FSH, LH și teste ale funcției tiroidiene.

Tratament

- Terapia medicamentoasă cu agoniști dopaminergici precum bromocriptina și cabergolina este eficientă în prolactinoame. Acest lucru poate micșora tumora și poate evita intervenția chirurgicală.
- Analogii somatostatinei, inclusiv lanreotida și octreotida, sunt considerați terapie medicală de primă linie pentru tumorile producătoare de hormon de creștere, dacă intervenția chirurgicală nu este posibilă.
- Chirurgia transsfenoidală sau transfrontală permite îndepărtarea tumorii.
- Radioterapia poate suprima creșterea tumorii și poate reduce capacitatea ei de secreție. Acest lucru poate fi realizat prin radioterapie externă (fracționată) sau gamma cuțit sau un accelerator liniar modificat. Gamma knife (radiochirurgie stereotactică) implică livrarea precisă a unei doze mari mari de energie înaltă direct la tumoră sub intervenția chirurgicală stereotactică.

Î. Descrieți caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul acromegaliei.

Etiologie

- Hipersecreția de GH care apare la viața adultă după închiderea epifizei duce la acromegalie (excesul înainte de închiderea epifizei duce la gigantism).
- Tumora hipofizară (adenom hipofizar somatotrop) este cea mai frecventă cauză. Unele adenoame sunt amestecate care secretă GH, precum și prolactină.
- Cauzele rare includ secreția excesivă de GH din tumora celulelor insulare pancreatice sau secreția excesivă de hormon de eliberare a GH din leziuni hipotalamice, carcinoid bronșic și carcinom pulmonar cu celule mici.

Caracteristici clinice

- | | |
|-----------------------|--|
| • Soft tissue changes | Îngroșarea pielii, etichete cutanate crescute, acanthosis nigricans, creșterea transpirației și a sebumului care rezultă în piele umedă și grasă, mărirea buzelor, nasului și limbii, creșterea grosimii călcâielor, mărire viscerală - de exemplu tiroida, inimă și ficat, sindrom de tunel carpian, miopatie, apnee în somn, mâini mari ale lui Raynaud, fedemen mari, |
| • Bone changes | prognatism, creste supraorbitale proeminente, sinusuri frontale mari, distanță mare a dinților, artropatie, cifoza, osteoporoză Intoleranță la glucoză sau diabet zaharat clinic |
| • Metabolic effects | Trimiteți tumora pituitară |
| • Pressure effects | Boală coronariană, cardiomiopatie, hipertensiune arterială, hipertrofie ventriculară stângă |
| • Cardiac effects | Risc crescut de polipi colonici și carcinom |
| • Others | |

- Diverse medicamente sunt:
 - Bromocriptina sau cabergolina (agoniști ai receptorilor de dopamină) sunt utili la cei cu IGF-I ușor crescut.
 - Octreotidă sau lanreotidă (analogi ai somatostatinei). Analogii somatostatinei sunt mai eficienți decât dopaminiștii în trecut și acționează asupra receptorilor de somatostatina hipofizari pentru a produce inhibarea GH și IGF-1.
 - Pegvisomant, un antagonist al receptorului GH, blochează acțiunea IGF-1 periferică la aproape toți pacienții și este indicat la pacienții care sunt controlați inadecvat cu alte modalități sau la pacienții care prezintă reacții adverse semnificative clinic. Dimensiunea tumorii trebuie monitorizată la intervale, deoarece terapia este direcționată spre blocarea receptorilor periferici de GH și nu spre tratarea tumorii pituitare.

Radioterapie

- Radioterapia externă la pacienții care nu sunt candidați pentru terapie chirurgicală și la care terapia medicală eșuează.
- Radiochirurgie (cuțit gamma, cuțit cibernetic).

Alții

- Tratamentul diabetului, hipertensiunii arteriale și hiperlipidemiei.

Q. Discutați despre prolactinom și hiperprolactinemie. Scrieți pe scurt cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul acestora.

- Prolactinomul este o tumoare hipofizară care produce prolactină. Majoritatea sunt microadenoame.
- Hiperprolactinemia înseamnă niveluri crescute de prolactină plasmatică.

Cauze

<ul style="list-style-type: none"> • Fiziologice - de exemplu sarcina, alăptarea, somnul • Tumori hipofizare – de exemplu prolactinoame • Boli hipotalamice și ale tulpinii pituitare • Hipotiroidismul primar 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală cronică • Ciroza hepatică • Medicamente - de exemplu blocați ai receptorilor dopaminergici (fenotiazine, metoclopramidă), inhibitori ai sintezei dopaminei (a-metildopa), rezerpină, opiacee, cimetidină, estrogeni
--	--

Caracteristici clinice

- Galactoree la ambele sexe.
- Amenoree, oligomenoree, menoragie și infertilitate la femei.
- Pierderea libidoului, impotență, infertilitate și ginecomastie la bărbați.
- Un macroadenom suficient de mare este de obicei asociat cu defecte ale câmpului vizual și comprimare a altor părți ale hipofizare (vezi tumori hipofizare).

Investigații

- Niveluri plasmatice crescute de prolactină.
- Studiul anatomiei hipofizare și evaluarea celorlalte funcții hipofizare (consultați tumorile hipofizare).

Tratament

- Bromocriptină (2,5 mg de trei ori pe zi) sau cabergolină; ambii sunt agonisti ai dopaminei. Acești agenți reduc secreția de prolactină, precum și dimensiunea tumorii. Cabergolina este preferată bromocriptinei.
- Îndepărtarea transsfenoidală, dacă agoniștii dopaminergici nu ajută sau există o tumoră mare, invazivă.
- Radioterapia externă este rareori necesară. Poate fi luată în considerare în cazurile rezistente la tratament medical și răspunsul la intervenție chirurgicală.
- Pacienții asimptomatici care nu necesită restabilirea sarcinii trebuie monitorizate în mod regulat și trebuie să li se administreze estrogeni pentru a preveni pierderea osoasă.

Î. Oferiți o scurtă descriere a diabetului insipid (DI).

Deficitul primar (neurogen, hipofizar , hipotalamic, cranian sau central DI) apare din cauza agenezei sau distrugerii neurohipofizei.

- Deficienta secundara apare datorita inhibarii secretiei de ADH (polidipsie primara).

- Acțiunea deficitară a ADH (DI nefrogenă).

Etiologie

Deficitul primar de ADH	Deficit secundar de ADH
<ul style="list-style-type: none"> • Leziuni grave ale capului • Neoplasme <ul style="list-style-type: none"> • Craniofaringiom • Adenom hipofizar • Meningiom • Metastatic • Limfom, leucemii • Granuloame <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidoza • Histiocitoză • Infecții <ul style="list-style-type: none"> • Meningita cronică • Encefalita virală • Inflamator <ul style="list-style-type: none"> • Hipofizita • granulomatoza Wegener • Vascular <ul style="list-style-type: none"> • sindromul Sheehan • Encefalopatie hipoxică • Defecte genetice (autosomal dominante sau recesive, legate de X) • Idiopat 	<ul style="list-style-type: none"> • Polidipsie psihogenă • Polidipsie dipsogenă (sete anormală) • iatrogen <p>Diabetul insipid nefrogen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Droguri <ul style="list-style-type: none"> • Litiu • Demeclociclina • Amfotericina B • Aminoglicozide • Cisplatină • Rifampicina • Metabolic <ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemie • Hipokaliemie • Uropatie obstructivă • amiloidoza • Cauze vasculare <ul style="list-style-type: none"> • Anemia cu celule falciforme • Necroză tubulară acută • Genetic • Idiopat

Caracteristici clinice

- Poliuria, setea excesivă și polidipsia (cu predilecție pentru băuturi reci) sunt manifestările cardinale ale DI.
- Urina zilnică > 50 ml/kg/zi și poate ajunge până la 10-15 L.
- În DI traumatic se poate observa răspuns trifazic: poliurie inițială, antidiureză prelungită și poliurie finală.

Diagnostic

- Urina este limpede și cu greutate specifică scăzută. Osmolalitatea este scăzută, de obicei mai mică decât cea a plasmei. Cu toate acestea, în polidipsia primară, osmolalitatea plasmatică poate fi mai mică decât osmolalitatea urinară.
- Sodiul seric este la limită, indicând pierderi de apă.
- Test de privare de apă (vezi mai jos).
- **RMN** al hipofizei și hipotalamusului.

Diagnosticul DI prin testul de privare de apă

- Diagnosticul DI cranian depinde de demonstrarea faptului că o creștere a osmolalității plasmatice indusă de reținerea fluidelor nu este însoțită de o creștere normală a osmolalității (la 1000-1200 mOsm/L) sau a greutateii specifice a urinei; dar atunci când se administrează vasopresină, apare o astfel de creștere. Ultimul test este necesar pentru a arăta că rinichiul este capabil să concentreze urina ceea ce nu poate face **ÎN** DI nefrogenă. În polidipsia dipsogenă, osmolalitatea urinară crește în mod corespunzător în timpul restricției de lichide.

Tratament

- Desmopresină (DDAVP—1-deamino-8-D-arginina vasopresină) 10-20 μ g intranazal o dată sau de două ori pe zi.
- Chlorpropaith.de îmbunătățește răspunsul renal la vasopresină. Hipoglicemia poate fi o problemă.
- Carbamazepina este un medicament alternativ cu acțiune similară.
- Diureticele tiazidice (de exemplu, bendrofluazida) sunt singurele medicamente eficiente pentru DI nefrogenă.

Î. Care sunt diferitele teste ale funcției tiroidiene? Explica.

- Hormonii secretați de glanda tiroidă sunt T_3 , T_4 și calcitonina.

Testele funcției tiroidiene

TSH seric

- Măsurat prin teste în muncă radiometrice (TSH IRMA).
- Cel mai sensibil indice al funcției tiroidiene.
- Nivelurile suprimate indică tireotoxicoză primară.
- Nivelurile crescute indică hipotiroidism primar.
- Pe lângă boala tiroidiană primară, nivelurile de TSH pot varia și în anumite alte afecțiuni. Prin urmare, valoarea TSH trebuie interpretată întotdeauna împreună cu T_4 test. Aceste condiții includ:
 - Boală non-tiroidiană severă (sindrom eutiroidian bolnav).
 - Tumori hipofizare secretoare de TSH.
 - Primul trimestru de sarcină (TSH scăzut).
 - Doze mari de corticosteroizi (TSH scăzut).
 - Hipotiroidismul secundar cauzat de boala hipotalamo-hipofizară poate produce niveluri scăzute, normale sau normal-înalte, care sunt inadecvate pentru T_4 liber foarte scăzut, nivel.

Testul TRH

- Nivelurile plasmatice de TSH sunt măsurate înainte și după administrarea intravenoasă sau TRH.
- Eșecul de creștere a nivelului plasmatic de TSH indică tireotoxicoză primară.
- Acest test nu este utilizat în prezent, deoarece sunt disponibile teste sensibile ale TSH.

T_3 fără ser (fT_3) și T_4 liber (fT_4)

- Avantajul față de măsurarea T_3 și T_4 total este că acestea nu sunt influențate de modificări ale globulinelor de legare a hormonilor tiroidieni (TBG), prealbuminei și albuminei.
- **La** pacienții cu tireotoxicoză primară, nivelurile fT_3 și fT_4 sunt crescute.
- **La** pacienții cu tireotoxicoză T_3 , fT_4 nivelurile sunt normale și fT_3 nivelurile sunt ridicate.
- **La** pacienții cu T_4 terapie, fT_4 nivelurile sunt ridicate și fT_3 nivelurile sunt normale.

Tiroxina serică totală (tT_4)

- Modificată de factori care afectează concentrația de TBG.
- Nivelurile crescute se observă în mod caracteristic în hipertiroidism; de asemenea, în timpul sarcinii, terapia cu estrogeni, utilizarea tamoxifenului și ca anomalie congenitală.
- Nivelurile scăzute se observă în mod caracteristic în hipotiroidism; de asemenea, cu sindrom nefrotic, terapie cu androgeni, insuficiență hepatică sau medicamente precum salicilații, sulfonilureele și fenitoina.

Triiodotironina serică totală (tT_3)

- Sub rezerva aceluiași limitări ca și pentru tT_4 în raport cu TBG.

Revers T_3 (rT_3)

- Revers T_3 (rT_3) este în principal un produs al lui T_4 degradare în țesuturile periferice. Este secretat și de glanda tiroidă, dar cantitățile sunt nesemnificative.
- Creștet la subiecții cu TBG ridicat.
- Normal la pacienții hipotiroidieni tratați cu tiroxină, indicând faptul că T_4 periferic metabolismul este o sursă importantă de rT_3 circulant.

Absorbția de iod radioactiv sau tehnețiu

- Glanda hiperactivă care sintetizează excesul de T_3 are o absorbție crescută de iod. Captarea crescută este demonstrată prin administrarea unei doze de traser oral de ^{131}I sau ^{125}I și măsurarea absorbției tiroidiene după 4 ore, folosind un contor peste gât. Alternativ, tehnețiul-99m (^{99m}Tc) poate fi administrat intravenos și se măsoară absorbția tiroidiană.
- Deficiența de iod sau deficitul de enzime pot prezenta o măsurare crescută a absorbției chiar și în absența tireotoxicozei.
- Excesul de iod poate prezenta o măsurare diminuată a absorbției chiar și în prezența tireotoxicozei.
- Tiroidita autoimună acută se poate manifesta ca tireotoxicoză cu absorbție scăzută de iod.

Scanarea cu radionuclizi

- Scanarea cu radionuclizi a tiroidei folosind ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sau ^{121}I este foarte util în demonstrarea distribuției țesutului tiroidian funcțional.
- Este extrem de util în determinarea activității unui nodul tiroidian solitar. Un nodul „fierbinte” indică faptul că este funcțional, iar un nodul „rece” indică faptul că este nefuncțional.
- De asemenea, este util să se determine dacă gușa este multinodulară sau difuză, extensia retrosternală a tiroidei și natura tiroidei sublinguale.

Teste pentru a determina etiologia bolii tiroidiene

- În tiroidita autoimună, sunt prezenți anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene (TPO) și tiroglobulinei (Tg). Acești anticorpi pot apărea și în populația normală, dar aceste persoane prezintă un risc ridicat de a dezvolta boli tiroidiene la sfârșitul vieții.
- Imunoglobulinele care stimulează tiroida (TSI) sunt prezente în boala Graves. Acești anticorpi stimulează receptorii TSH.
- Nivelurile serice de Tg sunt crescute în toate tipurile de tireotxicoză, cu excepția tireotxicozei factice. Nivelurile de Tg sunt, de asemenea, utilizate pentru a urmări un pacient cu cancer tiroidian.
- Calcitonina, secretată de celulele parafoliculare (C), este crescută în carcinomul medular tiroidian.
- Citologia prin aspirare cu ac fin a nodulului tiroidian.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul hipertiroidismului.

Q. Discutați patogeneza, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul bolii Graves.

Cauze

<ul style="list-style-type: none"> • boala lui Graves • Gușă multinodulară • Nodul tiroidian solitar (adenom toxic) • Secreția hipofizară în exces de TSH • Medicamente (exces de iod; amiodarona) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aluniță hidatiformă • Coriocarcinom • Struma ovarii • Carcinom al tiroidei „Tiroidita subacută”
---	---

Patogeneza

Boala Graves

- Anticorpii TSI sau TSH-receptor (TRAb) sunt anticorpi IgG direcționați împotriva receptorilor TSH de pe celula foliculară, care stimulează producția de hormoni tiroidieni și formarea gușii.
- Oftalmopatia și dermatopatia asociate cu boala Graves se datorează activării mediate imunologic a fibroblastelor în mușchii extraoculari și piele, cu acumulare de glicozaminoglicani, ducând la captarea apei și edem inițial. Ulterior fibroblastele produc fibroză.
- Factorii genetici sunt semnificativi într-o minoritate de cazuri. HLA-DR3 este factorul de risc cel mai bine documentat.
- Infecțiile virale sau bacteriene pot declanșa hipertiroidismul. *E. coli* și *Y. enterocolitica* posedă receptori de TSH membrana celulară. Anticorpii produși împotriva acestor organisme reacționează încrucișat cu receptorii TSH, declanșând boala.
- O altă imm- unoglobulină, un anticorp blocant împotriva receptorului TSH, duce în cele din urmă la insuficiență tiroidiană.

Hipertiroidismul indus de tratament

- Hipertiroidismul indus de iod poate apărea după aportul de iod în exces în dietă, expunerea la substanțe de contrast radiografice sau medicamente.
- Apare în general la pacienții cu o glandă tiroidă subiacentă care funcționează autonom (cauzată, de exemplu, de un nodul, gușă multinodulară sau boala Graves). Poate apărea și la pacienții cu gușă endemică care sunt tratați cu iod. Acesta este cunoscut sub numele de fenomenul Jod-Basedow.
- Se caracterizează prin suprimarea nivelului seric de TSH cu niveluri normale de hormoni tiroidieni circulanți.
- În mod paradoxal, absorbția excesivă a iodului de către tiroida poate inhiba sinteza hormonilor tiroidieni (efectul Wolff-Chaikoff). Astfel, toxicitatea iodurii poate provoca în cele din urmă gușă cu iodură, hipotiroidism sau mixoedem.
- Medicamentul antiarhic ^ fuodarona are un conținut de iod de 37% cu penetrare tisulară mare și un timp de înjumătățire de luni. Încărcătura de iod elementar de aproximativ 9 mg/zi dintr-un comprimat de 200 mg poate precipita hipertiroidismul dacă există gușă preexistentă (tip I: ^ hipertiroidism indus de fuodarona), în timp ce medicamentul în sine provoacă tiroidită la 5-10% dintre utilizatori, de obicei după aproximativ 2 ani de terapie (tip II: ^ hipertiroidism indus de fuoteroidism).

- Hipertiroidismul fictiv este cauzat de ingestia intenționată sau accidentală a unor cantități în exces de hormon tiroidian. Unii pacienți pot lua preparate tiroidiene pentru a obține pierderea în greutate.

Caracteristicile clinice ale tirotoxicozei

• tiroidă	• Mărire difuză sau nodulară
• Gastrointestinal	• Scădere în greutate, creșterea apetitului, vărsături, frecvență crescută a scaunului, diaree, steatoree
• Cardiorespiratorii	• Dispnee de efort, exacerbare a astmului bronșic, palpitații, angină, tahicar diametru sinusul, fibrilație atrială, presiune mare a pulsului, insuficiență cardiacă,
• Neuromuscular	• Nervozitate, iritabilitate, labilitate emoțională, psihoză, tremurături fine, hiperreflexie, clonus prost susținut, slăbiciune musculară, miopatie proximală, miopatie bulbară
• Dermatologice	• Transpirație crescută, prurit, eritem palmar, nevi de păianjen, onicoliză, alopie, pigmentare
• Reproductivă	• Tulburări menstruale (amenoree sau oligomenoree), infertilitate, avorturi repetate, pierderea libidoului, impotență
• Diverse	• Intoleranță la căldură, oboseală, apatie, ginecomastie, sete

- Pacienții vârstnici cu hipertiroidism prezintă anorexie, apatie și caracteristici cardiovasculare și miopatie dominante. Pacienții mai tineri cu hipertiroidism prezintă manifestări neurologice dominante.

Boala Graves

- Boala Graves se deosebește de alte forme de hipertiroidism prin prezența extinderii tiroidiene difuze cu sau fără valvă, oftalmopatie și mixoedem pretibial.
- Vitiligo, bătaia cu degetele și limfadenopatia sunt frecvente în boala Graves.

Oftalmopatie (semne oculare)

- Este prezentă la 50% dintre pacienți la prima vedere, dar poate preceda cu mulți ani boala Graves (gușă exoftalmică sau boala Graves) sau se poate dezvolta chiar și după tratamentul cu succes al bolii Graves.
- Patogenia oftalmopatiei nu este bine înțeleasă. Există o creștere a volumului conținutului orbital cu o creștere a presiunii retrobulbare. Aceasta are ca rezultat exoftalmia și compresia nervului optic (oftalmopatie congestivă). Se observă și miopatie oculară.
- Simptomele includ lacrimare excesivă, rănire, roșeață, diminuarea acuității vizuale și diplopie.
- Semnele includ exoftalmie, ulcere corneene, chemoză, oftalmoplegie, întârziere a pleoapelor, retragere a pleoapelor, defecte ale câmpului vizual și edem papil.
- Majoritatea nu necesită tratament. Diverse măsuri simptomatice includ:
 - Picături oftalmice de metilceluloză pentru durere.
 - Ochelari colorați pentru a reduce lacrimarea.
 - Tarsorafie laterală pentru ulcere corneene.
 - Diplopia persistentă se tratează prin corecția chirurgicală a mușchilor extraoculari.
 - Papileemul, pierderea acuității vizuale și defectul câmpului vizual necesită tratament de urgență cu prednisolon. Dacă nu există răspuns, trebuie făcută decompresia orbitală.

Mixoedem pretibial

- Aceasta este o dermopatie infiltrativă care afectează de obicei partea anterioară a piciorului, extinzându-se pe dorsul piciorului. Rareori, fața și brațele sunt afectate.
- Există plăci crescute de culoare roz sau pușlă care pot provoca mâncărimi. Pielea poate avea un aspect de piele de portocaliu cu păr aspru.
- Mixoedemul pretibial poate fi tratat cu injecții locale de triamcinolonă sau aplicarea de unguent cu betametazonă.

Alte tulburări asociate cu boala Graves

- Tulburări autoimune:
 - Endocrin: boala Addison, diabet zaharat tip 1, insuficiență gonadală primară, hipofizită, tiroidita Hashimoto.
 - Non-endocrine: boala celiacă, vitiligo, alopecia areata, miastenia gravis, anemie pernicioasă, purpura trombocitopenică imunitară, artrita reumatoidă.
- Alții:
 - Paralizie periodică hipokaliemică, prolaps de valvă mitrală.

Tirotxicoza subclinica

- Provoacă fibrilație atrială la persoanele peste 60 de ani, precum și pierderea osoasă la femeile aflate în postmenopauză.
- Nivelurile serice ale T_4 liberă și triiodotironina sunt în intervalul larg de normal, dar concentrația serică a TSH este subnormală, adesea $-0,1$ mU/L.

Gușă multinodulară

- O gușă multinodulară toxică (boala Plummer) are cel puțin doi noduli funcționali autonom care secretă hormoni tiroidieni în exces.
- La scanarea RAIU, nodulul apare „fierbinte” cu absorbție crescută de iod radioactiv atunci când restul glandei tiroide este suprimat.

Investigatii

- Nivelurile de TSH sunt foarte scăzute sau nedetectabile. Acesta este testul primar efectuat și, dacă este normal, practic exclude tireotxicoza.
- Ser T_3 și T_4 nivelurile sunt ridicate în majoritate. T_3 - tireotxicoza se caracterizează prin niveluri crescute de T_3 și niveluri normale ale T_4 .
- Răspuns TSH absent după TRH intravenos.
- ^{131}I de către glanda tiroidă poate fi crescută (nu este necesară la majoritatea pacienților).
- Niveluri crescute de anticorpi la TPO.
- Măsurarea TRAb poate fi utilă în boala Graves.
- Anomalii minore ale LFT, hipercalcemie ușoară și glicozurie pot fi prezente la puțini.

Managementul hipertiroidismului bolii Graves

- Există trei metode de tratament:
 1. Medicamente antitiroidiene cu suplimentarea inițială a unui I₃-blocant.
 2. Tratament chirurgical.
 3. Iod radioactiv.

Medicamente antitiroidiene

- | | | |
|--------------|-------------------|----------------------------|
| • Carbimazol | • Propiltiouracil | • Perclorat de potasiu |
| • Metimazol | • Litiu | • Iodură de potasiu |

- Medicamentele antitiroidiene sunt adesea considerate terapia primară în timpul sarcinii, la copii și adolescenți și pentru pacienții care au boala gravă a ochiului Graves.
- Perclorat de potasiu reduce absorbția de iod. Metimazolul, carbimazolul și gruparea tiouracil împiedică legarea organică a iodului de tirozină în Tg prin interferarea cu TPO. Carbimazolul are o acțiune imunosupresoare suplimentară. Propiltiouracilul inhibă, de asemenea, conversia T_4 în T_3 la nivel periferic și, prin urmare, este mai util în tireotxicoza severă.
- Percloratul de potasiu este mai toxic și induce aplazia eritrocitară. Este utilizat doar ca măsură temporară în tireotxicoza indusă de iod (de exemplu, indusă de amiodarona) sau atunci când nicio altă terapie nu este acceptabilă.
- Iodura de potasiu este indicată numai în pregătirea pentru tiroidectomie și tratamentul crizei tirottoxice. Iodura scade T_4 și T_3 sinteza prin inhibarea oxidării și organizării iodurilor, efectul Wolff-Chaikoff. De asemenea, blochează lansarea lui T_4 și T_3 prin inhibarea proteolizei Tg.

Carbimazol

- Se administrează în doză de 10-15 mg de trei ori pe zi timp de 3 săptămâni, urmată de 5-10 mg de trei ori pe zi timp de 4-8 săptămâni, urmată de o întreținere de 5-20 mg pe zi.
- Doza de întreținere este decisă de nivelurile serice ale T_4 și TSH, care urmează să fie menținute în intervalul normal
- Durata totală a tratamentului este de obicei de 15-18 luni
- Reacțiile adverse ale carbimazolului includ erupții cutanate și discrazii sanguine, în special agranulocitoza. Deci, pacienții sunt instruiți să oprească medicamentul și să raporteze medicului în cazul unei dureri severe în gât. Un alt efect secundar rar este hepatotoxicitatea

- 13-blocantele asigură ameliorarea simptomatică rapidă. Anxietatea, palpitațiile, creșterea activității intestinale, retragerea pleoapelor și tremorurile degetelor sunt atenuate. Medicamentul de elecție este propranololul, administrat în doză de 40-80 mg la 6 ore. 13-blocantele sunt contraindicate în insuficiența cardiacă, astm și diabet.

Tratament chirurgical

- Tiroidectomia subtotală este tratamentul de elecție. Indicațiile intervenției chirurgicale sunt:
 - Pacient prea tânăr pentru terapie cu iod radioactiv (ani de reproducere).
 - Când medicamentele antitiroidiene au eșuat.
 - Reacții de sensibilitate la medicamentele antitiroidiene.
 - Pacient sub 40 de ani cu gușă mare.
- Pregătirea pentru tiroidectomie trebuie să includă un pre-tratament cu propranolol, carbimazol și iodură de potasiu, 60 mg de două ori pe zi timp de 14 zile înainte de operație.
- Complicațiile postoperatorii ale tiroidectomiei subtotale sunt hipotiroidismul, hipoparatiroidismul și afectarea nervului laringian recurent.

Iod radioactiv

- Indicațiile terapiei cu iod radioactiv includ:
 - Pacienți peste 40 de ani.
 - Pacienți tineri cu o durată scurtă de viață din alte motive.
 - Pacienți tineri care sunt sterilizați.
- Absolut contraindicat în sarcina și alăptare.
- Singura complicație este hipotiroidismul în anii următori. În timpul perioadei de întârziere, tratați pacientul cu propranolol și carbimazol în cazurile severe.
- Nu există dovezi care să sugereze un risc crescut de cancer tiroidian și leucemie după terapia cu iod radioactiv la adulți, dar datele nu sunt disponibile pentru copii.

Î. Descrieți criza hipertiroidiană, criza tirotoxică și criza tiroidiană.

- Precipitată de infecții severe la pacienții cu hipertiroidism nerecunoscut anterior sau tratat inadecvat.
- Văzut la scurt timp după tiroidectomie sau terapie ^{131}I la un pacient pregătit inadecvat.
- Văzut la pacienții operați pentru o altă dizabilitate fără a avea hipertiroidism recunoscut.
- Alți factori precipitanți includ accidentele cerebrovasculare, sindromul coronarian acut, cetoacidoza diabetică, traumatismele majore, utilizarea agenților de contrast cu iod și retragerea rapidă a medicamentelor antitiroidiene.

Caracteristici clinice

- Aceasta este o creștere care pune viața în pericol a severității caracteristicilor clinice ale hipertiroidismului.
- Epuizarea psihică și fizică severă apare cu delir, iluzii sau manie, diaree, deshidratare, cetoză, tahicardică, fibrilație atrială și insuficiență cardiacă cu debit mare. Temperatura este în mod caracteristic crescută.

Tratament

- Rehidratare și antibiotice.
- Control hyperthermiei cu răcire externă. NU administrați salicilați deoarece aceștia provoacă deiodarea periferică a T_4 la T_3 .
- Benzodiazepine pentru agitație.
- Propranolol oral sau intravenos. De asemenea, blochează conversia periferică a T_4 la T_3 .
- Propiltiouracil 800-1200 mg pe cale orală urmat de 200 mg la fiecare 4 ore sau carbimazol 15-30 mg stat urmat de 15 mg de trei ori pe zi.
- Iod Lugol 10 picături TID la aproximativ o oră după propiltiouracil sau carbimazol
- Iodat de sodiu (agent colecistografic oral care conține iod) 500 mg pe zi.
- Litiu în doză de 900 mg pe zi. Acționează prin inhibarea T_4 și eliberarea T_i din tiroidă și posibil prin inhibarea sintezei lor. Poate fi administrat la pacienții alergici la iodură.
- Hidrocortizon intravenos 100-200 mg la fiecare 6 ore. Glucocorticoizii scad conversia periferică a T_4 la T_3 și tratați posibila insuficiență suprarenală relativă.
- Digoxina pentru insuficiența cardiacă.

Q. Descrieți etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul hipotiroidismului primar/tiroiditei Hashimoto.**Î. Ce este mixoedemul?**

- Termenul mixoedem indică hipotiroidismul sever în care există o acumulare de charide mucopolizace hidrofiele în substanța fundamentală a dermului și a altor țesuturi, ducând la îngroșarea trăsăturilor faciale și la indurarea aluoasă a pielii.

Clasificarea hipotiroidismului

- Hipotiroidismul primar - din cauza unei cauze în interiorul glandei tiroide în sine.
- Hipotiroidismul secundar - datorat eșecului producției de **TSH** în urma bolii pituitare sau hipotalamice.

Cauze comune ale hipotiroidismului primar

- Tiroidita Hashimoto
- Deficit de iod (și exces)
- ¹³¹I terapie
- Tiroidectomia
- Dishormonogeneza
- Medicamente (PAS, litiu, amiodarona, interferon, sunitinib)
- Radiații

Tiroidita lui Hashimoto

- Cunoscut și sub denumirea de hipotiroidism atrofic spontan; este cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului primar.
- Aceasta este o tulburare autoimună specifică unui organ cu infiltrare limfoidă a tiroidei care duce la fibroză și atrofie.
- Sunt prezente TRAb care blochează efectele TSH endogen.
- Poate fi observată la unii pacienți cu boala Graves tratați cu medicamente antitiroidiene cu 10-20 de ani mai devreme.
- Risc ridicat de a dezvolta diabet zaharat de tip 1, anemie pernicioasă și boala Addison.

Excesul de iod

- Inhibă organizarea și sinteza iodurilor de T_4 și T_3 (efectul Wolff-Chaikoff). Majoritatea oamenilor scapă rapid de acest efect. Cu toate acestea, pacienții cu glande tiroide anormale pot deveni hipotiroizi dacă li se administrează iod mai mult de câteva zile. Pacienții cu risc de hipotiroidism indus de iod includ cei cu tiroidită cronică autoimună, tiroidectomie parțială, antecedente de terapie cu iod radioactiv și tiroidită subacută.

Caracteristici clinice

• tiroida	Mărirea glandei
• Gastrointestinal	Scăderea poftelor de mâncare, constipație, ileus, ascită
• Cardiorespiratorii	Angina pectorală, bradicardie, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, revărsat pericardic, revărsat pleural
• Neuromuscular	Dureri și dureri, rigiditate musculară, relaxare întârziată a reflexelor tendinoase (semnul Woltman), sindrom de tunel carpian, surditate, depresie, psihoză, ataxie cerebeloasă, miotonie
• Dermatologice	Mixoedem (edem fără gropi la nivelul pielii mâinilor, picioarelor și pleoapelor), piele și păr uscat descuamați, alopecie, vitiligo, buze purpurice și înroșire malară, carotenemie, eritem abdominal, xantelasame
• Reproductivă	Menoragie, infertilitate, galactoree, impotenta
• hematologic	Macroцитозă, anemie
• Diverse	Oboseală, somnolență, intoleranță la frig, răgușeală a vocii, voce joasă, vorbire tulbură, creștere în greutate

- Alte cauze ale relaxării întârziate a reflexelor tendinoase includ anorexia nervoasă, vârsta înaintată, edemul periferic, hipotermia, boala arterială periferică și sarcina.
- Faciesul mixoedemului este un aspect facial deosebit din cauza umflăturii periorbitale rezultată din mixoedem, sprâncenele slabe, paloare facială datorată vasoconstricției și anemiei, o nuanță galben-lămâie a pielii din cauza carotenei (cauzată de conversia redusă a carotenului în vitamina A), buze purpurice și înroșirea malară.
- Hipotiroidismul subclinic este un grad mai ușor de insuficiență tiroidiană, caracterizat printr-o creștere ușoară până la moderată a **TSH seric**, dar cu T_4 valori încă în intervalul normal. Anticorpii antitiroiziene pot fi detectați la 80% dintre acești pacienți. Progresia de la hipotiroidismul subclinic la cel evident are loc la 5-18% dintre persoanele cu hipotiroidism subclinic pe an. Terapia cu levotiroxină ar trebui stabilită dacă $TSH > 10,0$ mUI/L, în timp ce terapia trebuie individualizată dacă $TSH < 10,0$ mUI/L.

Investigații

- Ser T_4 nivelurile sunt scăzute și nivelurile de TSH sunt ridicate.
- Nivelurile serice de colesterol și trigliceride (TG) sunt crescute.

- Nivelurile serice de lactat dehidrogenază (LDH) și creatin kinazei (CK) sunt crescute.
- Nivelurile serice de sodiu pot fi scăzute.
- Electrocardiograma demonstrează bradicardie sinusală, complexe QRS de joasă tensiune și anomalii ale undei ST-T.
- Radiografia toracică poate arăta umbra cardiacă mărită.

Tratament

- Hipotiroidismul este tratat cu **T₄**. Se administrează de obicei în doză de 50 μ g/zi timp de 3 săptămâni, urmată de 100 μ g/zi timp de 3 săptămâni, urmată de o doză de întreținere de 150 μ g/zi. Doza corectă de **T₄** este cea care restabilește TSH-ul seric sub 3 mU/L. Ar trebui administrat pe stomacul gol dimineața.
- La pacienții vârstnici și cei cu boală cardiacă ischemică **T₄** se începe cu o doză mai mică de 25 μ g/zi.
- La câțiva pacienți cu boală cardiacă ischemică, angina se poate dezvolta sau se poate agrava cu **T₄** terapie. Aceștia trebuie tratați cu 13-blocante și vasodilatatoare, sau CABG sau angioplastie cu balon. Aceasta permite o doză de înlocuire completă a **T₄**.

Q. Descrie coma mixoedem și nebunia mixoedem.

- Aceasta este o complicație rară a hipotiroidismului, observată de obicei la pacienții vârstnici.
- Peste 90% din cazuri apar în lunile de iarnă.
- Cauzele precipitante obișnuite sunt infecțiile, medicamentele (amiodarona, agenți anestezici, barbiturice, 13-blocante, diuretice, litiu, narcotice, fenotiazine), insuficiența cardiacă, hiponatremia, hipoxia și hipercapnia.
- Pacienții cu comă mixoedem au de obicei hipotiroidism de lungă durată; deși este posibil să nu aibă adolescentul diagnosticat anterior.
- Pacientul prezintă hipotermie și manifestări neuropsihiatrice. Ei dezvoltă psihoză cu iluzii și halucinații („nebunie mixoedem”), progresând la nivelul de conștiență deprimat, convulsii și comă („comă mixoedem”).
- Anomaliile metabolice includ hiponatremia și hipoglicemia.
- Gazele din sângele arterial dezvoltă adesea acidoză respiratorie, hipoxie și hipercapnie.
- Presiunea lichidului cefalorahidian este scăzută, iar conținutul de proteine poate fi crescut.

management

- Tratamentul cauzei precipitante.
- Orice pacient cu suspiciune de comă mixoedem trebuie tratat în mod prezumtiv cu hormon tiroidian. Deoarece **T₃** este mai activ biologic decât **T₄** majoritatea medicilor recomandă **T₃** intravenos (20 μ g 8 ore). Cu toate acestea, **T₃** parenterală nu este ușor accesibilă. Prin urmare, se recomandă **T₄** intravenos, inițial 100-150 μ g și apoi 75-100 μ g zilnic. Dacă formularea intravenoasă nu este disponibilă, **T₄** poate fi administrat pe cale orală într-o doză de 300 μ g stat urmată de 100-300 μ g zilnic.
- Hidrocortizon succinat de sodiu 100 mg intravenos la 8 ore.
- Corectarea hiponatremiei și hipoglicemiei.
- Terapia de susținere include încălzirea blândă a pacientului cu păături, fluide intravenoase, antibiotice cu spectru larg, oxigen cu flux mare și ventilație asistată rareori.

Q. Subliniază pe scurt manifestările neuropsihiatrice ale hipotiroidismului.

- | | |
|--|--------------------------------------|
| • Dureri musculare, dureri și rigiditate | • Hipotermie |
| • Sindromul de tunel carpian | • Ataxie cerebeloasă |
| • Mixoedem nebunie | • Degenerescenta corticală cerebrală |
| • Comă mixoedem | • Surditate |
| • Relaxarea întârziată a DTR | • Miotonie |
| • Retardare mintală (în cretinism) | • Depresie, psihoză |

Î. Dă o scurtă descriere a sindromului eutiroidian bolnav.

- Cunoscut și sub denumirea de sindrom non-tiroidian; se referă la constatări anormale ale testelor funcției tiroidiene la pacienții cu boli severe care nu sunt cauzate de disfuncția tiroidiană primară sau hipofizară.
- Condițiile asociate cu sindromul eutiroidian includ malnutriția, anorexia nervoasă, traumatismele, infarctul miocardic, insuficiența renală cronică, cetoacidoza diabetică, ciroza și sepsisul.

- Cel mai frecvent model de anomalie este nivelurile scăzute ale T3 total, **cu** T4 normal și TSH (T3 scăzut sindrom). Conversia periferică a T₄ la T₃ este redusă, ducând la creșterea inversă a T₃ (rT₃). Există clearance-ul redus al rT₃ la acești pacienți, aceasta este cauza majoră a creșterii rT₃. În hipotiroidismul adevărat, rT₃ va fi scăzut.
- În boala severă, T₄ poate scădea și (T4 scăzut sindrom). Acest lucru indică un prognostic prost. Acest lucru este parțial legat de legarea modificată la TBG. Prin urmare, T4 liber este normal. Nivelurile de TSH fluctuează de la scăzut la ridicat.
- Concentrația de TSH este de obicei scăzută, dar detectabilă la pacienții grav bolnavi.
- Nici un rol pentru tratamentul cu levotiroxină în sindromul eutiroidian bolnav.

Î. Care sunt cauzele tiroiditei?

- Termenul de tiroidită cuprinde un grup eterogen de tulburări caracterizate prin inflamație tiroidiană.

Cauzele tiroiditei

- acute (de exemplu, stafilococi, streptococi), infecții fungice (*Aspergillus*, *Candida*, *Histoplasma*), radiații (de exemplu, tiroidita după tratamentul cu iod radioactiv), amiodarona
- Subacută virală sau granulomatoasă (tiroidita de Quervain), infecție micobacteriană, postpartum tiroidita
- cronică (tiroidita Hashimoto, boala Graves), tiroidita Reidel, infecții parazitare

Q. Descrieți tiroidita subacută (tiroidita de Quervain).

- Inflamația indusă de virus (Coxsackie, oreion, adenovirus) a glandei tiroide are ca rezultat eliberarea coloidului și a conținutului acestuia în fluxul sanguin.
- Caracterizat prin simptome sistemice și durere în regiunea glandei tiroide care iradiază spre unghiul maxilarului și al urechilor. Durerea se agravează prin înghițire, tuse și mișcarea gâtului.
- Glanda tiroidă este mărită și sensibilă. VSH este de obicei crescută.
- Captarea de radionuclizi tiroidieni este redusă sau absentă.
- Tg-ul seric este crescut la majoritatea pacienților.
- Inițial există hipertiroidism (cu T3 crescută și T4 și TSH deprimat), care este urmată de o perioadă de hipotiroidism și, în final, recuperarea completă în 44-6 luni. În mai puțin de 5% din cazuri, hipotiroidismul poate persista.
- Tratat cu aspirina sau alte antiinflamatoare nesteroidiene, prednisolon (în boala severă) și propranolol.
- Terapia pentru hipertiroidism nu este adesea necesară, deoarece simptomele sunt ușoare și de scurtă durată.

Î. Ce este tiroidita lui Hashimoto? Discutați pe scurt investigațiile și tratamentul acesteia.

Î. Oferiți o scurtă descriere a tiroiditei cronice autoimune.

- Este o afecțiune autoimună caracterizată prin titruri mari de anticorpi circulanți împotriva TPO și Tg.
- Este cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului cu gușă.
- Frecvent la femeile de vârstă mijlocie și este adesea asociat cu colita ulcerativă sau diabetul zaharat de tip 1.
- Din punct de vedere patologic există infiltrație limfocitară, fibroză și hiperplazie a celulelor foliculare ale tiroidei.
- Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, deși unii se pot plânde de o senzație de strângere sau plinătate la nivelul gâtului; cu toate acestea, durerile de gât și sensibilitatea sunt rare.
- Mărirea difuză a tiroidei cu o consistență caracteristică fermă sau cauciucosă.
- Douăzeci și cinci la sută dintre ei prezintă hipotiroidism, restul prezintă un risc mai mare de a-l dezvolta mai târziu.

Investigații

- Testele funcției tiroidiene sugerează hipotiroidism.
- Serul conține anticorpi împotriva TPO și Tg.
- Anticorpii antinucleari (ANA) pot fi pozitivi la tineri.
- Ecografia tiroidei arată o ecogenitate redusă.
- Citologie de aspirație cu ac fin dintr-un nodul tiroidian.

Tratament

- Tiroxina (150-200 μg/zi) este eficientă în hipotiroidism și poate provoca, de asemenea, micșorarea gușii.

Î. Subliniați pe scurt caracteristicile clinice, investigațiile și tratamentul gușii endemice.**Î. Ce este fenomenul Jod-Basedow?**

- Când deficiența de iod se manifestă ca gușă difuză într-o anumită regiune geografică, unde este afectată mai mult de 5% din populație, se numește gușă endemică.
- Aceste centuri endemice se caracterizează prin:
 - Un aport zilnic de iod mai mic de 50 μ g (recomandarea normală este de 100 μ g/zi la copii).
 - Conținut foarte scăzut de iod în apa de băut.
 - Surse alimentare deficitare de iod, cum ar fi peștele de mare, laptele și ouăle.
- Ocazional, gusa se poate datora ingerării de gusa (de exemplu radacini de manioc, varza, conopida).
- În India, se estimează că peste 6,1 milioane de oameni suferă de gușă endemică și 88 de mii de oameni au handicap mental/motric din cauza acesteia.
- Gușa este una dintre numeroasele tulburări care apar din cauza deficienței de iod. Toate tulburările sunt clasificate sub un termen „tulburări de deficit de iod” (IDD).

Caracteristici clinice

- Gușa endemică se manifestă clinic ca o mărire difuză a tiroidei cu un pacient în stare eutiroidiană în stadiu inițial. Aceasta este cunoscută sub denumirea de gușă simplă. Mai târziu, se dezvoltă hipotiroidismul.
- La copii și adulți gușa endemică poate fi asociată cu caracteristici de hipotiroidism și retard mintal.
- Cretinism: Deficiența de iod în timpul sarcinii provoacă leziuni fiziologice severe induse de hormoni fătului și nou-născutului, ducând la cretinism (stăpânire, surdomutism, membre malformate, tulburări motorii spastice, gușă, precum și tulburări mintale).
- Gușa este inițial difuză, dar în cele din urmă devine nodulară, deoarece celulele din unii foliculi tiroidieni proliferază mai mult decât altele.

Investigații

- Nivelurile plasmatice de iodură anorganică sunt scăzute.
- Excreția urinară de iodură este scăzută (<50 pg/zi).
- Ser T₄ este normal; T₃ poate fi normală sau crescută (datorită conversiei sporite a T₄ la T₃).
- TSH poate fi normal sau ușor crescut, sugerând o sensibilitate crescută la TSH.

Tratament

- Înlocuirea iodului în primele cazuri.
- Terapia supresoare cu T₄.

Măsuri preventive

- Fortificarea sării comune cu iod.
- Injectarea intramusculară a 3-4 ml de ulei iodat o dată la 2 ani.
- „Fenomenul Jod-Basedow” este dezvoltarea hipertiroidismului acut în urma înlocuirii cu iod. Se datorează producției sporite de hormoni tiroidieni de către nodulii autonomi care pot fi prezenți în unele cazuri.

Q. Clasificați hiperparatiroidismul.**Î. Discutați caracteristicile clinice, investigațiile și managementul hiperparatiroidismului primar.****Clasificare și cauze**

- primară de PTH de către paratiroidă. Calciul seric și PTH sunt crescute. Cauze - adenom unic (90%), adenome multiple, hiperplazie nodulară și carcinom; rareori litii și tiazide
 - Hiperplazia paratiroidiană secundară cu secreție crescută de PTH în încercarea de a compensa hipocalcemie prelungită. Calciul seric este scăzut și PTH este crescut. Cauze - insuficiență renală cronică, malabsorbție, osteomalacie și rahitism
 - Terțiar Formarea adenomului și secreția autonomă de PTH care apar în cazurile secundare hiperparatiroidism. Calciul seric și PTH sunt crescute
-

Caracteristici clinice

- Peste 70% sunt diagnosticați prin constatarea accidentală a hipercalemiei.
- Simptome nespecifice.
 - Anorexie, greață, vărsături, constipație și scădere în greutate.
 - Slăbiciune, letargie și oboseală.
 - Somnolență, concentrare slabă, pierderi de memorie și depresie.
- Manifestări renale.
 - Poliurie și polidipsie.
 - Formarea de calculi recurenți.
 - Nefrocalcinosis - depunerea de săruri de calciu în parenchimul renal.
 - Insuficiență renală cu uremie, hipokaliemie, hiperuricemie, acidoză hipercloremică și urină diluată.
- Manifestări scheletice.
 - Dureri osoase, osteopenie, osteoporoză, fracturi și deformări datorate osteitei fibroase chistice.
 - Umflarea osoasă localizată, în special a mandibulei.
 - Artrita degenerativă și atacurile de pseudoguta acută, în special ale articulațiilor genunchiului datorită condrocalcinosis care afectează meniscurile.
- Alte manifestări.
 - Calcificarea corneei, cel mai bine observată la examinarea cu lampă cu fantă.
 - Calcificarea pereților arteriali și a țesuturilor moi ale mâinii.
 - Ulcerație peptică.
 - Hipertensiune arterială.
 - Miopatie.
- Hiperparatiroidismul primar, secundar unui adenom paratiroidian, poate face parte din sindromul neoplaziei endocrine multiple.
 - MEN 1 (sindromul Werner) constă din tumori ale hipofizei, pancreasului și glandelor paratiroidice. Alte anomalii des întâlnite includ sindromul Zollinger-Ellison.
 - MEN 2A se caracterizează prin feocromocitom și carcinom medular al tiroidei, precum și hiperparatiroidism.
 - MEN 2B are neuroame multiple suplimentare, dar hiperparatiroidismul nu este prezent.

Investigații

- Anomalii biochimice.
 - Creșterea calciului seric și creșterea PTH intactă. Concentrațiile de calciu seric trebuie corectate la concentrația predominantă a albuminei serice. Nivelul total de calciu poate fi corectat pentru niveluri scăzute de albumină prin adăugarea a 0,8 mg/dL la nivelul total de calciu seric pentru fiecare 1,0 g/dL cu care concentrația de albumină seric este mai mică de 4 g/dL.

Nivelurile de vitamina D trebuie verificate inițial, deoarece prezența deficienței de vitamina D poate afecta interpretarea testului PTH, rezultând niveluri crescute de PTH.
 - Fosfatul seric este de obicei scăzut.
 - Clorura serică crescută.
 - Fosfataza alcalină serică poate fi crescută în funcție de gradul de implicare osoasă.
- Urină.
 - Hipercalemiurie (>300 mg/24 ore) în 30% cazuri.
 - Creșterea markerilor de resorbție osoasă (piridinolină urinară, deoxipiridinolină și N-telopeptidă de collagen).
- ECG.
 - Interval QT scurt.
 - Aritmii cardiace (rar).
- Anomalii radiologice.
 - Demineralizarea și eroziunile subperiostale ale falangelor, cele mai marcate pe latura radială a falangei mijlocii.
 - Resorbția falangelor terminale.
 - Aspectul „oală cu ardei” al craniului în vedere laterală.
 - Nefrocalcinosis - opacități împrăștiate în conturul renal.
 - Calcificarea țesuturilor moi (ex. peretele arterial).
- Absorbtimetria cu raze X cu energie duală (DEXA) și scanarea CT arată o densitate osoasă redusă.
- Investigații pentru localizarea tumorii.
 - Ultrasonografie de înaltă rezoluție.
 - Cateterizare selectivă a venelor gâtului cu măsurători PTH.

- Scanare CT și imagistica prin scădere.
- Scintigrafie cu technetiu-99 sestamibi.

Tratament

- Tratamentul hipercalcemiei (vezi mai jos).
- Adenomul se tratează prin extirpare chirurgicală.
- Hiperplazia este tratată prin îndepărtarea tuturor celor patru glande și transplantarea unei părți din țesutul excizat la antebraț.

Q. Discutați prezentarea clinică și managementul crizei hipercalcemice.

- Observat la pacienții vârstnici cu hiperparatiroidism primar.
- Caracteristicile clinice includ deshidratare, hipotensiune arterială, dureri abdominale, vărsături, pirexie și alterarea nivelului conștientului.
- ECG poate arăta bloc AV, PR și QRS prelungit, blocuri de ramificație și interval QT scurt.
- Tratamentul definitiv este chirurgical dacă se datorează hiperparatiroidismului.
- Managementul medical include corectarea deshidratării, a dezechilibrului electrolitic și a hipercalcemiei.
- Deshidratarea este corectată cu 4-6 L de soluție salină 0,9% intravenos timp de 24 de ore urmate de diuretice.
- Dezechilibrele electrolitice, cum ar fi hipokaliemia și hipomagnezemia, sunt corectate prin suplimentarea intravenoasă.
- Hipercalcemia este de obicei corectată prin lichide intravenoase, dar rareori necesită alte măsuri.
 - Calcitonină de somon 200-400 UI subcutanat 8 ore.
 - Mitramicină 25 pg/kg intravenos timp de 6 ore/zi.
 - Fosfat neutru (0,1 M) 500 ml intravenos timp de 6-8 ore.
 - Corticosteroizi și bifosfonați (vezi sub hipercalcemie).

Î. Care sunt cauzele hipercalcemiei? Subliniază managementul hipercalcemiei.**Q. Descrieți calcitonina de somon.**

- Hormonul paratiroidian (PTH), 1,25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol) și calcitonina controlează homeostazia calciului în organism.
- Nivelurile normale de calciu seric sunt 8-10 mg/dL (2,0-2,5 mmol/L).
- Nivelurile normale de calciu ionizat sunt 4-5,6 mg/dL (1-1,4 mmol/L).
- Hipercalcemia este considerată ușoară dacă nivelul total de calciu seric este între 10,5 și 12 mg/dL (2,6-3 mmol/L), în timp ce nivelurile de peste 14 mg/dL indică hipercalcemie severă.

Cauze**Legat de hormonul paratiroidian**

- Hiperparatiroidism primar
- Terapie cu litiu
- Hipercalcemie hipocalciurică familială

Legat de malignitate

- Mediat de umor (de exemplu, peptidă legată de PTH)
- Tumori ale plămânilor și rinichilor
- Mediată de osteoliză locală
- Carcinom mamar
- Mielom multiplu

Legat de vitamina D

- Intoxicatia cu vitamina D
- Boli granulomatoase (sarcoidoză, tuberculoză, berilioză)
- Hipercalcemia idiopatică a sugarului

Turnover osos ridicat

- Imobilizare
- Hipertiroidism
- Diuretice tiazidice

Asociat cu insuficiența renală

- Hiperparatiroidism secundar
- Intoxicatia cu aluminiu
- Sindromul lapte-alkali

- Litiul scade sensibilitatea glandei paratiroide la calciu.
- Hipercalcemia hipocalciurică familială se datorează unei mutații a receptorului sensibil la calciu din glandele paratiroide și rinichi.

Caracteristici clinice

- Discutat sub „hiperparatiroidism”.

management**Măsuri generale utile**

- În hipercalcemia ușoară (<12 mg/dL), este suficientă hidratarea orală simplă, împreună cu aportul crescut de sare. Mulți pacienți hipercalcemici sunt deshidratați din cauza aportului scăzut, vărsăturilor, confuziei sau defectelor legate de hipercalcemie în

capacitatea de concentrare renală.

- Diuretice precum furosemidul 40-160 mg/zi sau acidul etacrinic 50-200 mg/zi (după corectarea volumului).

- Diureza forțată cu 4-6 L de lichid intravenos/zi și furosemid 2 ore. Ar trebui să se suplimenteze sodiu, potasiu și magneziu. Soluția salină acționează prin scăderea reabsorbției concomitente de sodiu și calciu atât în tubii renali proximali, cât și distali și prin creșterea excreției urinare de calciu prin creșterea ratei de filtrare glomerulară.
- Prednisolon 5-15 mg 6 ore pe cale orală sau hidrocortizon 50-100 mg IV 6 ore. Steroidii inhibă conversia vitaminei D în calcitriol și sunt utili în intoxicația cu vitamina D, bolile hematologice maligne și bolile granulomatoase.
- Fosfat oral 250 mg la 6 ore.
- Mitramicină 10-25 pg/kg intravenos timp de 6 ore timp de 3-8 zile.

Terapii speciale în cazuri selectate

- Fosfat neutru (0,1 M) 500 ml intravenos timp de 6-8 ore.
- Bifosfonații intravenosi (pamidronat, acid zoledronic, ibandronat) sunt utili în hipercalcemia asociată malignității. Acești agenți inhibă acțiunea osteoclastelor, reducând astfel resorbția osoasă. Cel mai frecvent utilizat agent este pamidronatul în doză de 60-90 mg intravenos timp de 4 ore. Efectul bifosfonaților asupra concentrațiilor de calciu seric este evident după 24-48 de ore.
- Calcitonină de somon 200-400 UI subcutanat 8 ore timp de 24 ore. Inhibă resorbția osoasă și crește excreția renală de Ca^{++} . Se utilizează în hipercalcemia severă refractară la alte măsuri.
- Indometacin 25 mg 6 ore pe cale orală în unele cazuri cu hipercalcemie indusă de afecțiuni maligne.
- Hemodializă cu o baie cu conținut scăzut de calciu.

Î. Oferiți o scurtă descriere a cauzelor și a managementului general al hipoparatiroidismului.

- Manifestarea clinică frecventă este tetania, indiferent de cauză (vezi sub „hipocalcemie” de mai jos).
- În mod caracteristic, calciul seric este scăzut, fosfatul seric este ridicat și PTH este scăzut sau inadecvat normal.

Cauze

- Hipoparatiroidismul postoperator.
- Hipoparatiroidismul infantil.
- Hipoparatiroidismul idiopatic
- Sindromul DiGeorge (hipocalcemie asimptomatică datorată hipoparatiroidismului, hipoplazie timică cu imunodeficiență, malformații cardiace congenitale)
- Poliendocrinopatie autoimună tip 1 (candidoză mucocutanată cronică, hipoparatiroidism și insuficiență suprarenală autoimună).
- Pseudohipoparatiroidism (rezistența la PTH; PTH este mare).

Tratament

- În faza acută, calciul se administrează intravenos ca în cazul tetaniei.
- Terapia de substituție este asigurată de 1- α -hidroxicoalecalciferol (alfacalcidol) sau 1,25 dihidroxicoalecalciferol (calcitriol), ambele în doză de 0,25-2 pg/zi.
- Pe termen lung, diureticele tiazidice sunt utile deoarece îmbunătățesc reabsorbția renală a calciului și cresc calciul seric.

Î. Care sunt cauzele tetaniei? Oferiți tabloul clinic și managementul tetaniei.

Î. Explicați pe scurt semnul lui Trousseau și semnul Chvostek.

Cauze

- Tetania este cauzată de o excitabilitate crescută a nervilor periferici din cauza hipocalcemiei sau alcalozei sau hipomagneziei.

Din cauza hipocalcemiei

- malabsorbție
- Hipoparatiroidismul
- Osteomalacie (deficit de vitamina D)
- Pancreatită acută
- Insuficiență renală cronică

Din cauza alcalozei

- Vărsături repetate de suc gastric
- Aportul excesiv de alcaline orale
- Hiperventilație—ex. isterie
- Hiperaldosteronism primar

Din cauza hipomagneziei

Caracteristici clinice

- La copii apare triada caracteristică spasm carpoped, stridor și convulsii. În „spasmul carpian” articulațiile metacarpofalangeale sunt flectate, articulațiile interfalangiene sunt extinse și există opoziție a degetului mare (principal d'accoucheur).
- La adulți există furnicături în mâini, picioare și în jurul gurii (parestezie circummorale).
- Tetania latentă poate fi prezentă atunci când semnele de tetanie evidentă lipsesc. Este recunoscut prin evocarea a două semne:
 - Semnul Trousseau - Umflarea manșetei tensiometrului de pe partea superioară a brațului la o presiune mai mare decât presiunea sistolică este urmată de spasmul carpian caracteristic în 3 minute.
 - Semnul Chvostek - Atingerea peste ramurile nervului facial pe măsură ce acestea ies din glanda parotidă produce zvâcniri ale mușchilor faciali.

Tratament**Controlul tetaniei**

- Injectarea intravenoasă lentă a 20 ml de soluție 10% de gluconat de calciu este rapid eficientă.
- Dacă tetania nu este ameliorată, poate fi necesară administrarea de magneziu.

Corectarea alcalozei

- Vărsăturile persistente sunt tratate cu soluție salină izotonică intravenoasă și potasiu.
- În exces alcalin, retragerea acestuia și, dacă este necesar, clorură de amoniu 2 g 4 ore pe cale orală va controla tetania.
- Hiperventilația isterică poate fi controlată prin reinhalarea aerului expirat dintr-o pungă adecvată sau prin inhalarea de 5% dioxid de carbon în oxigen.

Q. Menționați hormonii secretați de glanda suprarenală.

- Glanda suprarenală are o medulă interioară și un cortex exterior. Cortexul suprarenal este împărțit în trei zone: zona glomeruloasă, zona fasciculată și zona reticulară.

Site	Clasă	Hormonul
• Cortexul suprarenal		
• Zona glomeruloasă	Mineralocorticoid	Aldosteron
• Zona fasciculată	Glucocorticoid	cortizolul
• Zona reticulară	Androgeni	Sulfat de dehidroepiandrosteron, dehidroepi - androsteron, androstendionă
• Medula suprarenală	Catecolamine	Adrenalina, noradrenalina

Î. Discutați cauzele, caracteristicile clinice, investigațiile și managementul sindromului Cushing.**Î. Scrieți o scurtă notă despre boala Cushing.**

- Sindromul Cushing este definit ca simptomele și semnele asociate cu excesul de corticosteroizi de lungă durată.
- Boala Cushing este excesul de corticosteroizi datorat hiperplaziei suprarenale bilaterale dependente de hipofiză. Tumorile hipofizare din boala Cushing sunt de obicei microadenoame (< 10 mm în dimensiune) care în general nu provoacă simptome prin efect de masă local. Macroadenoamele sunt mai puțin frecvente la acești pacienți. Aceste tumori păstrează în general o oarecare reacție negativă la doze mari de glucocorticoizi. Este de obicei sporadică, dar poate fi asociată cu neoplazie endocrină multiplă de tip 1.

Cauzele sindromului Cushing

dependent de ACTH	independent de ACTH
<ul style="list-style-type: none"> • boala Cushing • Sindromul ACTH ectopic (tumori) • Iatrogen (terapie cu ACTH) • Sindromul hormonului eliberator de corticotrofină ectopic (rar) • Hiperplazia macronodulară (stadii inițiale) 	<ul style="list-style-type: none"> • Iatrogen (utilizarea corticosteroizilor) • Adenom suprarenal • Carcinom suprarenal • Hiperplazie micronodulară (rar) • Hiperplazie macronodulară (rar)

- Sindromul Cushing de origine hipofizară (boala Cushing) este mai frecvent la femei.
- Sindromul ACTH ectopic, de obicei datorat carcinomului pulmonar cu celule mici, este mai frecvent la bărbați. Alte tumori includ carcinoidul timusului, carcinomul pancreatic și adenomul bronșic. Sursele ectopice de ACTH nu răspund în general la feedback-ul negativ cu doze mari de glucocorticoizi.
- Excluzând grupul iatrogen, boala Cushing dependentă de hipofizar este cea mai frecventă cauză a sindromului Cushing (80%).

Caracteristici clinice

Cauza simptom

<ul style="list-style-type: none"> • Creștere în greutate • Hirsutism • Dureri de spate • Slăbiciune musculară • Oligomenoree, amenoree și impotență • Depresie, iritabilitate, psihoză 	<ul style="list-style-type: none"> Acumularea retenției de grăsime și lichide Creșterea secreției de androgeni suprarenale Osteoporoză și fracturi de compresie vertebrală Miopatie proximală și hipokaliemie Disfuncție gonadală
---	--

Semn	Cauza/descriere
<ul style="list-style-type: none"> • Obezitate centrală („lămâie pe baton de chibrit”) • Cooșă de bivoli • Aspect pletoric • Fața lunii • Vânătaii • Striuri violetice pe abdomen, fese și coapse • Hipertensiune arterială • Miopatie proximală • Infecții ale pielii 	<ul style="list-style-type: none"> Distribuția centripetă a grăsimii Acumulare de grăsime în partea inferioară a gâtului Subțierea pielii Aspect pletoric rotunjit Subțierea vaselor de sânge din cauza collagenului Subțierea pielii de la degradarea collagenului Creșterea volumului plasmatic și a retenției de sodiu Pierderea proteinelor în mușchi Tinea versicolor

- La pacienții netratați pot apărea infecții fungice sistemice.
- Risc de boală coronariană și tromboză venoasă mai mare decât populația generală
- Scăderea toleranței la glucoză din cauza gluconeogenezei crescute, stimulării lipolizei și proteolizei și potențierii efectului glucagonului
- Hipercoagulabilitatea

Caracteristicile sindromului Cushing datorită secreției ectopice de ACTH

- Alcaloză hipokaliemică.
- Pigmentarea pielii.

Investigații în sindromul Cushing

Studii hormonale

- Studiile hormonale se fac treptat. Studiile au ca scop diagnosticarea sindromului Cushing și stabilirea cauzei acestuia.

Teste care stabilesc prezența sindromului Cushing

- Nivelurile de cortizol în plasmă — La valori normale, măsurarea nivelurilor de cortizol în plasmă la 8 dimineața și 12 miezul nopții va arăta cele mai scăzute niveluri la 12 miezul nopții. În sindromul Cushing, acest ritm circadian este pierdut și nivelurile de cortizol rămân aceleași pe tot parcursul zilei. Un nivel la miezul nopții sub 1,8 $\mu\text{g/dL}$ este normal și are o sensibilitate ridicată pentru excluderea sindromului Cushing. Cu toate acestea, specificitatea este scăzută.
- Excreția urinară de cortizol pe 24 de ore este crescută în sindromul Cushing (valoare normală $<90 \pm \text{g/24 ore}$). Creșteri mai ușoare ale cortizolului urinar pot fi găsite în condiții precum anxietatea cronică, depresia, ovarele polichistice și alcoolismul, toate fiind cunoscute și ca stări pseudo-Cushing.
- Test de supresie cu dexametazonă peste noapte — Pacientul ia 1 mg dexametazonă la ora 23:00 și se măsoară cortizolul plasmatic la ora 8 dimineața a doua zi. Valoarea normală este mai mică de 1,8 $\mu\text{g/dL}$ (valoarea anterioară a fost $<5 \mu\text{g/dL}$, dar reducerea la 1,8 $\mu\text{g/dL}$ a crescut sensibilitatea testului). În sindromul Cushing, nivelurile de cortizol nu sunt suprimate. Testul poate fi fals pozitiv la pacienții alcoolici sau obezi.

- Test de supresie cu dexametazonă în doză mică—Nu se efectuează în mod obișnuit. Dacă testele de cortizol fără urinare sau de supresie cu dexametazonă peste noapte sunt limită, atunci acest test este efectuat. Pacientului i se administrează 0,5 mg dexametazonă 6 ore timp de 2 zile. Urina de 24 de ore este colectată din a doua zi, iar plasma este colectată pentru cortizol în a treia zi. Dacă cortizolul liber urinar scade sub 10 pg/24 ore sau cortizolul plasmatic este sub 1,8 pg/dL, exclude diagnosticul sindromului Cushing.

Condiții care cauzează o lipsă aparentă de suprimare a cortizolului

- Reducerea absorbției dexametazonei
- Medicamente care stimulează metabolismul hepatic al dexametazonei (barbiturice, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, meprobamat, aminoglutetimidă, metaqualonă)
- Increased concentration of cortisol binding globulin (oestrogen treatment, pregnancy)
- Pseudo-Cushing states (anxiety, obesity, alcoholic)
- Cortizolul salivar de noapte târziu – Acest lucru pare să fie promițător pentru screening-ul sindromului Cushing. Concentrația de cortizol în salivă este strâns corelată cu cortizolul liber din plasmă, independent de debitul salivar și stabilă la temperatura camerei timp de 1 săptămână.

Teste care stabilesc cauza sindromului Cushing

- Nivelul de ACTH în plasmă la ora 8 dimineața
 - Niveluri foarte mari (>300 ng/L) sugerează sindromul ACTH ectopic.
 - Nivelurile normale (10-80 ng/L) sugerează o sursă hipofizară.
 - Valorile intermediare (80-300 ng/L) sugerează fie boală dependentă de hipofiză, fie sindromul ACTH ectopic.
 - ACTH scăzut (< 10 ng/L) sugerează tumori suprarenale, hiperplazie macronodulară suprarenală sau administrare de steroizi exogeni.
- Test de supresie cu dexametazonă în doze mari.
 - În acest test, se administrează 2 mg dexametazonă 6 ore timp de 2 zile. Urina de 24 de ore este colectată din a 2-a zi și plasmă este colectată pentru cortizol în a 3-a zi. Dacă cortizolul liber urinar scade sub 10 ^{ng}/24 de ore sau cortizolul plasmatic este sub 1,8 ^{ng}/dL, indică supresia axului și este considerat un test pozitiv. Acest test este pozitiv în boala hipofizară dependentă. Este negativ în sindromul ACTH ectopic și în tumorile suprarenale.
- Nivelurile de potasiu plasmatic.
 - Normal în bolile hipofizar-dependente și în tumorile suprarenale.
 - Scăzut (<3,5 mmol/L) în sindromul ACTH ectopic.
- Răspunsul ACTH/cortizol la factorul de eliberare a corticotrofinei (CRF).
 - Niveluri crescute ale bolii dependente de hipofiză.
 - Niveluri neschimbate în sindromul ACTH ectopic și tumori suprarenale.
- Prelevarea bilaterală a sinusului petrosal inferior pentru ACTH înainte și după stimularea CRF.

Alte Investigatii

- Glicemia, colesterolul și LDL pot fi crescute. Diabetul Frank poate apărea la 25-50% dintre pacienți
- Radiografie simplă a craniului.
- cap CT/RMN.
- Radiografia toracelui pentru depistarea carcinomului bronhogen.
- Scanarea CT a mediastinului anterior și a abdomenului superior, inclusiv a pancreasului, pentru a exclude tumorile.
- RMN abdomen.

management

Tumori suprarenale

- Metirapona sau aminoglutetimida pot reduce supraproducția de cortizol prin blocarea producției acestuia.
- Adenoamele suprarenale sunt îndepărtate chirurgical. Terapia de substituție cu prednisolon se administrează postoperator până la refacerea suprarenală, hipotalamusului și hipofizarului contralateral.
- Carcinoamele suprarenale sunt rezecate chirurgical. Patul tumoral este iradiat și pacientului i se administrează medicamentul adrenolitic, *o,p ' DDD* (rinitotan).

Boala Cushing

- Metiraponă sau ketoconazol pot fi administrate în timpul pregătirii pentru intervenția chirurgicală pentru a reduce efectele clinice ale hiperkortizolismului.

- Îndepărtarea chirurgicală transsfenoidală a adenomului este tratamentul de elecție.
- Dacă nu se găsește tumora, se face hipofizectomie radicală.

- Radioterapie și radiochirurgie pentru tratamentul tumorilor recidivante sau reziduale secretoare de ACTH.
- Dacă diagnosticul este incert, se face adrenalectomie bilaterală. Aceasta ar trebui urmată de iradiere pituitară pentru a preveni dezvoltarea sindromului Nelson.
- După adrenalectomia reușită, prednisolonul și fludrocortizonul trebuie administrate postoperator pentru o perioadă variabilă de timp.

Sindromul ACTH ectopic

- Tumorile benigne precum carcinoidul bronșic trebuie îndepărtate.
- Tumorile maligne sunt tratate cu radioterapie și chimioterapie.
- Recidiva poate fi tratată cu metiraponă sau aminoglutetimidă.

Î. Ce este sindromul Nelson?

- Se dezvoltă la pacienții cu boala Cushing (hiperplazie suprarenală bilaterală dependentă de hipofizar) tratați prin adrenalectomie bilaterală fără tratament definitiv pentru hipofizar.
- Caracterizat printr-o tumoare hipofizară agresivă local invazivă cu niveluri foarte mari de ACTH în sânge și hiperpigmentare a pielii.
- Tratamentul include intervenții chirurgicale și radioterapie.

Q. Discutați etiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul și managementul hiperaldosteronismului primar.

Î. Descrieți sindromul Conn.

- Supraproducția de hormon aldosteron se numește hiperaldosteronism.
 - Hiperaldosteronismul primar se datorează unei anomalii în zona glomeruloasă a glandei suprarenale.
 - Hiperaldosteronismul secundar rezultă din stimularea secreției de aldosteron de către angiotensina II în urma activării sistemului renină-angiotensină.

Hiperaldosteronism primar

. Etiologie

- Adenom (sindromul Conn).
- Hiperplazia zonei glomeruloase bilaterale.
 - Idiopat.
 - dependent de ACTH (responsibil la glucocorticoizi sau supresibil la dexametazonă). În acest tip de hiperaldosteronism secreția de aldosteron este sub controlul ACTH. Prin urmare, tratamentul este prin administrarea de glucocorticoizi care suprimă eliberarea de ACTH.

Fiziopatologia

- Excesul de aldosteron produce retenție de sodiu, pierderi de potasiu și alcaloză metabolică.

Caracteristici clinice

- Hipertensiune arterială și hipokaliemie.
- Slăbiciune musculară din hipokaliemie.
- Tetanie datorată alcalozei metabolice.
- Poliurie și polidipsie datorată DI nefrogenă indusă de hipokaliemie.

Investigatii

Diagnostic

- hipokaliemie; potasiu urinar crescut (>30 mEq/zi în timpul hipokaliemiei este inadecvat).
- Concentrația plasmatică de aldosteron (PAC) este crescută (> 15 ng/dL).
- Activitatea reninei plasmatice (PRA) este suprimată.
- Raportul PAC:PRA este testul de screening acceptat pentru hiperaldosteronismul primar. Un nivel peste 20 este considerat anormal atunci când aldosteronul plasmatic este măsurat în ng/dL și PRA este măsurat în ng/ml/oră.
- Alte teste includ testul de încărcare orală cu sare, testul de perfuzie salină și testul captopril.
 - Suprimarea aldosteronului sub 8,5 ng/dL cu încărcare de sare exclude hiperaldosteronismul primar.
 - Captoprilul oral nu produce o scădere semnificativă a PAC în hiperaldosteronismul primar.

Diagnostic diferențial

- Scanarea CT/RMN poate detecta adenomul și hiperplazia.
- Cateterizarea venelor suprarenale.
 - Hipersecreția unilaterală de aldosteron este observată în adenom.
 - Hipersecreția bilaterală de aldosteron este observată în hiperplazie.
- Dexametazonă.
 - Scade tranzitoriu aldosteronul plasmatic în adenom.
 - Suprimarea prelungită în hiperaldosteronismul sensibil la glucocorticoizi.
- Măsurarea nivelurilor de 18-OH-cortizol.
 - Foarte mare în adenoame și hiperplazie sensibilă la glucocorticoizi.
 - Creștere ușoară a hiperplaziei idiopatice.
- Scanarea suprarenalei cu seleniu-75-colesterol poate detecta un adenom.

management

- Antagoniștii aldosteronului, spironolactona și eplerenona, sunt eficienți la pacienții la care nu se poate interveni chirurgical. Spironolactona poate necesita doze mari (până la 400 mg/zi). Câțiva pacienți dezvoltă ginecomastie cu spironolactonă; incidența este mai mică cu eplerenonă. O altă variantă este să dai amilorida (10-40 mg/zi).
- Adrenalectomia unilaterală se poate face într-un adenom.
- Blocante ale receptorilor de angiotensină pot fi administrate pentru controlul hipertensiunii arteriale. Acești agenți reduc, de asemenea, efectele negative ale aldosteronului excesiv asupra diferitelor țesuturi. De asemenea, pot fi administrați inhibitori ai ECA pentru a controla tensiunea arterială.

Î. Dă o scurtă descriere a hiperaldosteronismului secundar.

- Hiperaldosteronismul secundar rezultă din excesul de aldosteron mediat prin sistemul renină-angiotensină.

Condiții care cauzează hiperaldosteronism secundar

- | | |
|---------------|--|
| • fiziologică | de sare din aportul inadecvat sau pierderea excesivă prin rinichi sau gastrointestinal tractul testicular; sarcina |
| • Patologic | Terapie diuretică excesivă, sindrom nefrotic, ciroză cu ascită, congestivă insuficiență cardiacă, sindrom Bartter, fază accelerată sau malignă a hipertensiunii arteriale, stenoză severă a arterei renale |

Investigații

- Hipokaliemie.
- Nivelurile plasmatice de aldosteron sunt crescute.
- PRA este crescută.

management

- Depleția de sare este tratată cu soluție salină intravenoasă.
- Insuficiența cardiacă congestivă este tratată cu spironolactonă și inhibitori ai ECA.
- Sindromul Bartter este tratat cu spironolactonă și indometacină.
- Hipertensiunea arterială accelerată sau malignă se tratează cu medicamente antihipertensive.
- Boala renovasculară este tratată cu inhibitori ai ECA, dar terapia definitivă este angioplastia sau corecția chirurgicală.
- Dacă terapia diuretică excesivă (de exemplu tiazidă) este cauza, aceasta trebuie înlocuită sau suplimentată cu unul dintre diureticele care economisesc potasiu precum spironolactona, amilorida sau triamterenul.

Î. Cum clasificați insuficiența corticosuprarenală?

Î. Scrieți o scurtă notă despre boala Addison.

Clasificare și cauze**Cauze primare (cauze suprarenale)**

- boala Addison
- Defecte enzimatice congenitale sau dobândite

Cauze secundare (ACTH inadecvat)

- Boli hipotalamice sau hipofizare
- Întreruperea terapiei cu glucocorticoizi

Boala Addison

- Indică insuficiență adrenocorticală datorată distrugerii sau disfuncției întregului cortex suprarenal.

Cauze

<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalită autoimună • Adrenalită infecțioasă <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculoza • Fungică (histoplasmoză) • Hemoragie suprarenală <ul style="list-style-type: none"> • Sindromul Waterhouse-Friderichsen • Terapia anticoagulantă • Traume (externe sau prin proceduri invazive) • Infarct suprarenal (din cauza trombozei) <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematos sistemic • Noduloarterită • Sindromul antifosfolipidic • Traume 	<ul style="list-style-type: none"> • Metastaze la nivelul suprarenalelor <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoame pulmonare, mamare, stomacale • Limfom • Indus de droguri <ul style="list-style-type: none"> • Terapie adrenolitică (de exemplu mitotan) • Alți agenți (ketoconazol, etomidat, rifampină, acetat de ciproteronă) • Genetice <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplazia suprarenală congenitală • Altele <ul style="list-style-type: none"> • Adrenalectomie bilaterală • Amiloidoză • Hemocromatoză • Sarcoidoză
---	---

Caracteristici clinice

- Caracteristicile clinice ale bolii Addison rezultă din deficitul de glucocorticoizi, deficitul de mineralocorticoizi, deficitul de androgeni și excesul de ACTH.
- Caracteristicile cardinale ale bolii Addison sunt hipotensiunea arterială, pigmentarea și antecedentele de criză suprarenală acută în urma stresului sau recuperarea lentă după boală.
- Deficitul de glucocorticoizi are ca rezultat starea de rău, slăbiciune, scădere în greutate, anorexie, greață, vărsături, diaree sau constipație, hipotensiune posturală și hipoglicemie.
- Deficitul de mineralocorticoizi se manifestă ca hipotensiune arterială. Mulți pacienți au poftă de sare.
- Excesul de ACTH are ca rezultat pigmentarea zonelor expuse, zonelor de presiune cum ar fi coatele, genunchii și degetelor, pliurile palmare, membranele mucoase, conjunctivele și cicatricile recent dobândite. Alte zone în care poate apărea pigmentarea includ perineul, axilele și areolele sânilor. Apare datorită producției crescute de pro-opiomelanocortin, un prohormon care este scindat în hormoni activi biologic ACTH și hormon de stimulare a melanocitelor.
- Deficiența de androgeni are ca rezultat diminuarea părului corporal, în special la femei, și apare de obicei cu o cauză secundară a insuficienței suprarenale.
- O serie de boli autoimune pot fi asociate cu boala Addison. Acestea includ tiroidita Hashimoto, hipotiroidismul atrofic primar, anemie pernicioasă, diabetul zaharat tip 1, insuficiența ovariană primară și hipoparatiroidismul.
 - Asocierea a două sau mai multe dintre aceste endocrinopatii este cunoscută sub numele de sindrom autoimun poliglandular de tip II.
 - Combinăția de insuficiență suprarenală, hipoparatiroidism și candidoză mucocutanată cronică constituie sindromul autoimun poliglandular de tip I.
 - Asocierea bolii Addison și a tiroiditei Hashimoto este cunoscută sub numele de sindrom Schmidt.

Investigații

- Uree sanguină crescută, hiponatremie și hiperkaliemie.
- Niveluri scăzute de zahăr din sânge.
- Anemie ușoară, eozinofilie ușoară.
- Cortizolul plasmatic măsurat între orele 8 și 9 dimineața < 3 mg/dL sugerează insuficiență suprarenală, în timp ce un nivel > 19 pg/dL o exclude.
- Testul de stimulare cu ACTH — Există eșec al cortizolului plasmatic de a crește peste $19 \mu\text{g/dL}$ după administrarea a $250 \mu\text{g}$ de ACTH sintetic.
- Nivelurile plasmatice de ACTH sunt crescute ($> 100 \text{ pg/dL}$) în insuficiența suprarenală primară.

- PRA este ridicată, iar nivelurile plasmatice de aldosteron sunt scăzute sau normale.
- În adrenalita tuberculoasă, radiografia toracică poate prezenta semne de tuberculoză pulmonară. Radiografia simplă a bărbaților abdominali, scanarea CT și scanarea **RMN** pot arăta calcificarea suprarenalei.
- Anticorpi suprarenalii și alți anticorpi specifici unui organ (de exemplu, anticorpi de cortex suprarenal, anticorpi 21-hidroxilaze) pot fi detectați în serum în adrenalinele autoimune.

management

- Pacienții cu boala Addison necesită terapie de substituție cu glucocorticoizi și mineralocorticoizi pe tot parcursul vieții.
- Cortizonul se administrează în doză de 20 mg la trezire dimineața și 10 mg seara la ora 18.00. Alternativ, prednisolonul se administrează în doză de 5 mg dimineața și 2,5 mg seara.
- Fludrocortizon (mineralocorticoid) 0,05-0,1 mg pe zi la pacienții cu insuficiență suprarenală primară.
- Boala Addison din cauza adenitei tuberculoase trebuie tratată cu chimioterapie antituberculoasă.
- În perioadele de stres și infecții, pacientului trebuie să i se spună să ia doze suplimentare de prednisolon.

Q. Descrieți criza suprarenală acută.

- Criza suprarenală (insuficiență suprarenală acută) poate apărea la un pacient cu insuficiență suprarenală primară care are o infecție gravă sau alt stres acut.
- Poate apărea și după infarct suprarenal bilateral sau hemoragie suprarenală bilaterală.
- Hemoragia suprarenală și adesea moartea a fost asociată cu meningococemia (sindromul Waterhouse-Friderichsen).
- Este rară la pacienții cu insuficiență suprarenală secundară.

Caracteristici clinice

- Manifestarea predominantă a crizei suprarenale este șocul, dar pacienții prezintă adesea simptome nespecifice precum anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, slăbiciune, oboseală, letargie, confuzie sau comă.
- Alte două caracteristici comune sunt sensibilitatea abdominală și febra.
- Pacienții cu insuficiență suprarenală de lungă durată care se prezintă în criză pot fi hiperpigmentați (datorită hipersecreției cronice de ACTH) și prezintă scădere în greutate, anomalii ale electroliților serici și alte manifestări ale insuficienței suprarenale cronice.
- Pierderea activității mineralocorticoizilor este asociată cu dezvoltarea hipotensiunii, hiponatremiei și hiperkaliemiei.

management

- Începeți terapia de îndată ce se suspectează criza suprarenală acută.
- Corectați hipovolemia și depleția de sodiu cu soluție salină normală.
- Adăugați soluție de dextroză 5% dacă pacientul este hipoglicemic.
- Se administrează hidroclorizol într-o doză de 100 mg la 6 ore și se reduce treptat timp de 2-4--48 ore până la o doză de întreținere odată ce stresul de bază se rezolvă.

Î. Care este rolul actual al terapiei cu steroizi?

Î. Discutați despre utilizarea și abuzul de steroizi.

Î. Care sunt complicațiile terapiei cu corticosteroizi?

Î. Cum puteți minimiza efectele secundare ale corticosteroizilor?

Doze echivalente de glucocorticoizi (potență antiinflamatoare)

- | | |
|------------------------------------|---------------------------|
| • Hidrocortizon (cortizol) - 20 mg | • Metilprednisolon - 4 mg |
| • Acetat de cortizon - 25 mg | • Betametazonă - 0,75 mg |
| • Prednisolon - 5 mg | • Dexametazonă - 0,75 mg |

- Prednisolonul are doar 25% din activitate mineralocorticoidă în comparație cu cea a hidroclorizonei, în timp ce dexametazona și betametazona au activitate mineralocorticoidă neglijabilă.

Indicații comune ale steroizilor

- Astm bronșic, creșterea tensiunii intracraniene, edem cerebral, artrită reumatoidă, LES, alte boli ale țesutului conjunctiv, sindrom nefrotic, insuficiență suprarenală, șoc, septicemie, leucemie, limfom, ca adjuvant în chimioterapie pentru afecțiunile maligne, cardita, boala perimicinică, tuberculoză tuberculoasă și demielitică.

Contraindicații frecvente ale steroizilor

- Tuberculoză activă, ulcer peptic, tendințe de sângerare, diabet, hipertensiune arterială necontrolată, orice infecție activă etc.

Efectele secundare ale terapiei cu corticosteroizi

- Efectele secundare ale terapiei cu corticosteroizi pot fi luate în considerare sub două rubrici:
 1. Efecte metabolice.
 2. Suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (axa HPA).

Efecte metabolice

- Caracteristici cushingoide (consultați sindromul Cushing).
- Schimbări de dispoziție, de la euforie (psihoză steroizi) la depresie.
- Retenție de lichide și edem.
- Hipertensiune arterială.
- Intoleranță la glucoză sau diabet zaharat.
- Osteoporoza, dureri osoase și fracturi.
- Susceptibilitate crescută la infecții.
- Reactivarea tuberculozei latente.
- Vindecarea afectată a rănilor.
- Eroziunile gastrice.
- Perforație mascată.
- Hemoragie din stomac și duoden.

Suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale

- Apare cu terapie cu doze mari.
- Acest lucru face dificilă retragerea steroizilor.
- Poate fi minimizat prin administrarea de steroizi ca o singură doză de dimineață sau mai bine, în zile alternative.

Măsuri pentru reducerea efectelor secundare

- | | |
|--|---|
| • Giving the lowest possible dose | • Giving only under medical supervision |
| • Giving on alternate days rather than daily | • Monitoring caloric intake to prevent weight gain |
| • Giving as a single dose rather than in divided doses | • Reducing sodium intake |
| • Giving in the morning rather than at any other time | • Using H_2 receptor blockers or proton-pump inhibitors |
| • Giving for the shortest possible duration | • Providing high calcium intake and vitamin D |
| • Giving for established indications only | • Using biphosphonates |

Î. Scrieți pe scurt despre sindromul Waterhouse-Friderichsen.

Sindromul Waterhouse-Friderichsen se caracterizează prin distrugerea hemoragică acută a ambelor suprarenale, asociată de obicei cu septicemia meningococică fulminantă. Se caracterizează prin colaps vasomotor și șoc.

- Debutul este brusc și prostrația profundă are loc în câteva ore. Apar peteșii, leziuni purpurice și hemoragie la nivelul pielii.
- La începutul stadiului pre-șoc, există o vasoconstricție generalizată și pacientul arată alert și palid, cu cianoză circum-orală și extremități reci.
- În stadiul de șoc, se dezvoltă comă, debitul cardiac scade și tensiunea arterială scade. Dacă nu este tratat, pacientul moare din cauza insuficienței cardiace și/sau respiratorii.

Î. Dă o scurtă descriere a feocromocitomului.

- Feocromocitomul este o tumoră a țesutului cromafin care secretă catecolamine (adrenalină și noradrenalină).
- Paragangliomul este o tumoră extrasuprarenală care apare atât din paraganglioni simpatici, cât și parasimpatici, localizați oriunde de la baza craniului până la pelvis.
- 90% dintre tumori provin din medula suprarenală (feocromocitom), în timp ce 10% sunt paraganglioame.
- 90% dintre feocromocitoame sunt unilaterale, în timp ce 10% sunt în suprarenale bilaterale.
- 90% sunt benigne, în timp ce 10% sunt maligne.
- Neurofibromatoza tip 1 este asociată cu o incidență crescută a feocromocitomului.
- Feocromocitomul este observat la până la 50% dintre pacienții cu MEN2 și la 10-20% dintre pacienții cu sindrom von Hippel-Lindau.

Caracteristici clinice

- Hipertensiunea paroxistică asociată cu episoade de paloare sau înroșire, palpitații, transpirații, dureri de cap și anxietate (frica de moarte). Cu toate acestea, hipertensiunea susținută este mai frecventă decât hipertensiunea paroxistică.
- Simptome gastrointestinale cum ar fi dureri abdominale, vărsături, constipație și scădere în greutate.
- Intoleranță la glucoză.
- Complicații ale hipertensiunii arteriale, cum ar fi accident vascular cerebral, infarct miocardic, cardiomiopatie și insuficiență ventriculară stângă.
- Poate fi asociat cu neoplazie endocrină multiplă de tip 2 (MEN-2).

Investigații

- (VMA) urina de 24 de ore este crescut (mai puțin sensibil și specific în comparație cu alte teste).
- Se ridică metanefrinele și normetanefrinele urinelor de 24 de ore.
- Sunt crescute catecolaminele fără urină de 24 de ore.
- Nivelurile plasmatice de noradrenalină și adrenalină sunt crescute.
- Cromogranina A (o proteină secretorie majoră prezentă în matricea solubilă a granulelor de cromafine) este crescută.
- Rareori sunt necesare teste provocatoare (testul de provocare cu glucagon), supresive (testul de suprimare a clonidinei) și adrenolitice (testul cu fentolamină).
- Scanare CT pentru a localiza tumora.
- Scintigrafie pentru localizarea tumorii.
 - MIBG (meta-iodobenzilguanidină marcată ¹²³ I).
 - Scintigrafia receptorului de somatostatina utilizând scanarea octreotidă a acidului dietilentrîaminpentaacetic marcat cu ¹¹¹ indiu.
 - [¹⁸F]fluorodihidroxi-fenilalanină (DOPA).
 - Prelevarea venoasă selectivă cu măsurarea noradrenalinei plasmatice poate localiza tumora în cazuri dificile.

management

- Excizia tumorii dacă este posibil.
- Dacă excizia nu este posibilă, se recomandă tratamentul pe termen lung cu medicamente care blochează receptorii α- și 13-adrenergici (fenoxibenzamină și propranolol sau labetalol). 13-blocanțele nu trebuie administrate niciodată singure.

Î. Ce este impotența? Discutați pe scurt.

- Disfuncția sexuală masculină se numește impotență. Se poate manifesta în diferite moduri, cum ar fi pierderea dorinței, incapacitatea de a obține și menține erecția, ejacularea precoce, absența emisiilor și incapacitatea de a atinge orgasmul.

- Impotența erectilă poate fi de diverse cauze, dar majoritatea se datorează unor cauze psihologice. În fiecare caz de impotență erectilă este obligatoriu să se excludă următoarele cauze organice:

-
- Cauze endocrine – ex. insuficiența testiculară, hiperprolactinemie
 - Medicamente - de exemplu antihistaminice, antihipertensive, anticolinergice, antidepressive, antipsihotice, tranchilizante, alcool
 - Bolile penisului
 - Boli neurologice
 - Boala vasculară - de exemplu sindromul Leriche

Q. Descrieți clasificarea și cauzele diabetului zaharat (DZ).

- Diabetul zaharat (**DZ**) este un sindrom clinic caracterizat prin hiperglicemie datorată deficienței absolute sau relative de insulină, sau ambelor (adică defecte ale secreției insulinei, acțiunii insulinei sau ambele).

Clasificare etiologică

Type 1 diabetes

- Type 1 A (immune-mediated)
- Type 1B (idiopathic)

Type 2 diabetes

Alte tipuri specifice de diabet

- Defecte genetice ale funcției a 13 celule (diabetul cu debut la maturitate al tinerilor, MODY)
- Defecte genetice în acțiunea insulinei (de exemplu, rezistența la insulină de tip A, diabet lipoatrofic)
 - Boli ale pancreasului exocrin (pancreatită, pancreatctomie, neoplasm pancreatic, hemocromatoză, pancreatopatie fibrocalculară)
- Alte boli endocrine (acromegalie, sindrom Cushing, gluca gonom, feocromocitom, hipertiroidism)
- Infecții (rubeolă congenitală, citomegalovirus)
- Induse de medicamente/toxine (vacor, glucocorticoizi, pentamidină, diazoxid, T4, 13 agoniști, tiazide, inhibitori de protează, a-interferon, acid nicotinic)
- Defecte ale receptorului de insulină sau anticorpi ai receptorului de insulină
- Alte sindroame genetice (sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner, distrofie miotonică, porfirie, ataxie Friedreich)

Diabet zaharat gestațional (GDM)

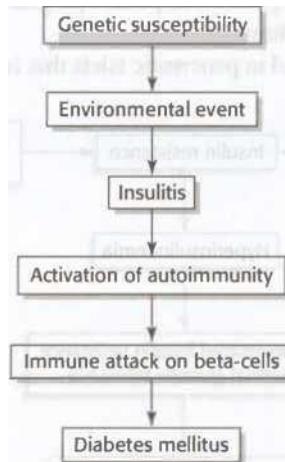
- Cele două mari categorii de DM sunt desemnate tip 1 (NU tip I) și tip 2 (NU tip II).
- În DZ de tip 1, există un deficit absolut de insulină. Tipul 1 este subdivizat în două grupe: tipul IA din cauza distrugerii autoimune mediată de celule a 13 celule și tipul IB unde distrugerea a 13 celule are loc din cauza necunoscută. Cel mai adesea apare la pacienții mai tineri, dar aproape 10% dintre pacienții cu vârsta peste 30 de ani au acest tip de DZ.
- În DZ de tip 2, există grade variabile de rezistență la insulină, secreție de insulină afectată și producție crescută de glucoză. De asemenea, apare din cauza mai multor sindroame genetice și metabolice. Unii copii au DM de tip 2.
- Termenii diabet zaharat insulino-dependent (IDDM) și diabet zaharat non-insulino-dependent (NIDDM) nu mai sunt folosiți deoarece mai mulți pacienți cu NIDDM ar avea nevoie în cele din urmă de insulină.
- Debutul la maturitate al diabetului la tineri (MODY) se caracterizează prin moștenire autosomal dominantă, debut precoce al diabetului, afectarea secreției de insulină și lipsa de autoanticorpi.

Q. Subliniază pe scurt patogeneza diabetului zaharat.

Patogenia diabetului zaharat de tip 1

- Diabetul de tip 1 apare atunci când mai mult de 90% din 13 celule ale pancreasului sunt distruse printr-un proces autoimun. Secvența patogenetică este dată mai jos.
- În primul rând, trebuie să existe susceptibilitatea genetică la boală. Aproximativ 95% dintre pacienții cu DZ de tip 1 au fie HLA-D3 și/sau DR4. În ciuda acestui fapt, majoritatea persoanelor cu DZ de tip 1 nu au o rudă de gradul I cu diabet.

- În al doilea rând, un eveniment de mediu (de obicei infecție virală) inițiază procesul la indivizii susceptibili genetic.
- Al treilea pas al secvenței este un răspuns inflamator în pancreas numit „insulită”. Există infiltrare a insulelor cu limfocite T activate.
- Al patrulea pas este activarea autoimunității. Există o alterare a suprafeței [3-celulei, astfel încât aceasta nu mai este recunoscută ca „sine”, ci este văzută de sistemul imunitar ca o celulă străină sau „non-sine”.
- Al cincilea pas este dezvoltarea unui răspuns imun. Deși anticorpii celulelor insulare (ICA) și alți câțiva auto -corpi sunt prezenți la majoritatea pacienților, ei nu sunt implicați în procesul distructiv. În schimb, limfocitele T activate prezente în insulițe eliberează citokine (factor de necroză tumorală α , interferon γ și interleukina 1) care distrug [3-celulele. De asemenea, sunt implicate citotoxicitatea și apoptoza induse de celulele CD8+. Acest lucru are ca rezultat un atac imunitar asupra [3-celulelor, cu distrugerea rezultată a [3-celule. Când mai mult de 90% din [3-celule sunt distruse, apare diabetul. celulele a rămân intacte.



- Evenimentele care declanșează tranziția de la intoleranța la glucoză la diabetul zaharat sunt adesea asociate cu cerințe crescute de insulină care ar putea apărea în timpul stresului, infecției sau pubertății. Astfel, după dezvoltarea inițială a DZ sincer, mulți pacienți devin euglicemici fără a avea nevoie de insulină pentru o vreme. Aceasta se numește „faza lunii de miere”. Aceasta durează, în general, câteva luni, după care pacientul dezvoltă din nou DZ sincer.
- Markerii distrugerii imune a [3-celulelor includ autoanticorpi de celule insulare, autoanticorpi la insulină, autoanticorpi la decarboxilaza acidului glutamic (GAD65) și autoanticorpi la tirozin fosfataze IA-2 și IA-2[3. Unul și, de obicei, mai mulți dintre acești autoanticorpi sunt prezenți la 85-90% dintre indivizi atunci când hiperglicemia a jeun este detectată inițial.
- Boala are, de asemenea, asocieri puternice HLA cu legătură cu genele DQA și DQB și este influențată de genele DRB. Aceste alele pot fi fie predispozitive, fie protectoare.
- Acești pacienți sunt, de asemenea, predispuși la alte tulburări autoimune, cum ar fi boala Graves, tiroidita Hashimoto, boala Addison, vitiligo, sprue celiacă, hepatita autoimună, miastenia gravis și anemie pernicioasă.

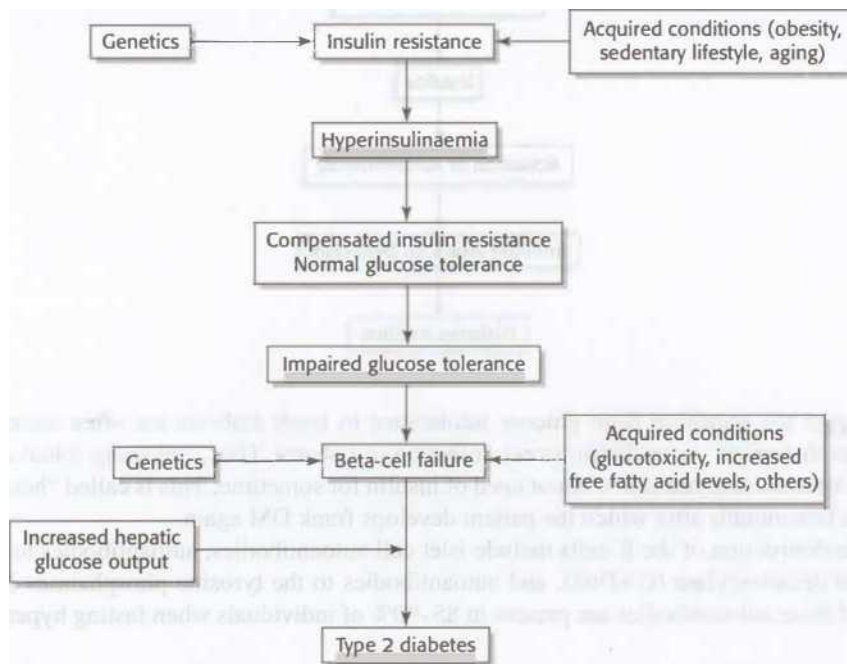
Diabet zaharat idiopatic de tip 1

- Această formă de diabet este puternic moștenită, nu are dovezi imunologice pentru [autoimunitatea cu 3 celule și nu este asociată cu HLA.

Patogenia diabetului zaharat de tip 2

- Spre deosebire de DZ de tip I, în DZ de tip 2 nu a fost identificată nicio relație HLA și mecanismele autoimune nu sunt operative.
- Influența genetică este mult mai puternică în DZ de tip 2 decât în DZ de tip 1.
- Pancreasul [masa cu 3 celule este intactă în DM de tip 2, spre deosebire de situația cu DM de tip 1. Populația de celule a este crescută.
- Anumiți factori trebuie luați în considerare în patogenia diabetului de tip 2. Sunt:
 - DZ tip 2 este asociat cu producția hepatică crescută de glucoză, rezistența la acțiunea insulinei și secreție de insulină afectată. Rezistența la insulină se poate datora oricăreia dintre cele trei cauze generale: o moleculă anormală de insulină, o cantitate excesivă de antagoniști circulanți și defecte țintă. Ultima este cea mai frecventă cauză a rezistenței la insulină în DZ de tip 2.

- Defectele receptorilor prezenți în țesuturile țintă sunt în general la nivel post-receptor.
- Utilizarea redusă a glucozei de către țesuturile periferice (mai ales mușchii scheletici) are ca rezultat o hiperglicemie postprandială, în timp ce creșterea debitului hepatic de glucoză produce hiperglicemie a jeun.
- În stadiile incipiente, toleranța la glucoză rămâne normală, în ciuda rezistenței la insulină. Acest lucru se datorează creșterii compensatorii a secreției de insulină de către (3-celule. Pe măsură ce rezistența la insulină și hiperinsulinemia compensatorie progresează, (3-celulele devin incapabile să susțină această hipersecreție. Acest lucru are ca rezultat deteriorarea toleranței la glucoză și mai târziu DM).
- Mâncarea excesivă, în special atunci când este combinată cu obezitatea și subactivitatea, este asociată cu dezvoltarea DZ de tip 2.
- Îmbătrânirea este un factor de risc important pentru DZ de tip 2.
- La femeile care sunt predispuse genetic, sarcina poate fi asociată cu dezvoltarea hiperglicemiei. Poate să dispară sau nu după sarcină. Sarcinile repetate pot crește probabilitatea de a dezvolta diabet permanent, în special la femeile obeze.
- În DM de tip 2, există depunere de amiloid în insulele pancreatice, care este însoțită de atrofia celulelor epiteliale insulare.



Î. Care sunt caracteristicile clinice ale diabetului zaharat?

Î. Descrieți diabetul potențial și diabetul latent.

- De obicei, caracteristicile clinice ale **DM de tip 1 și 2** sunt distinctive. O comparație a caracteristicilor clinice este prezentată în tabelul de mai jos.

Tip 1 DM

- De obicei, începe înainte de vârsta de 40 de ani.
- Obiceiu corpului este normal până la risipit.
- Debutul simptomelor poate fi brusc, cu poliurie, polidipsie, polifagie și scădere în greutate în curs de zile sau săptămâni.
- Unele cazuri se pot prezenta ca cetoacidoză în timpul unei boli intercurrente sau după o intervenție chirurgicală.
- Ocazional, un episod inițial de cetoacidoză este urmat de un interval fără simptome („perioada lunii de miere”) în care nu este necesar niciun tratament.
- În mod caracteristic, insulina plasmatică este scăzută sau nemăsurabilă. Nivelurile de glucagon sunt crescute, dar pot fi suprimate cu insulină.

Tip 2 DM

- De obicei, începe după vârsta de 40 de ani.
- Pacientul tipic este obez.
- Simptomele încep treptat, pe o perioadă de luni până la ani. Frecvent, hiperglicemia este detectată la o persoană asimptomatică la o examinare de rutină. Mulți pacienți se vor prezenta cu una dintre complicațiile cronice ale diabetului zaharat și în urma investigațiilor se constată că sunt diabetici.
- Acești pacienți nu dezvoltă de obicei cetoacidoză. În starea decompensată, sunt susceptibili la sindromul stării hiperglicemice hiperosmolare (comă hiperosmolară non-cetotică).
- Nivelurile de insulină plasmatică sunt normale până la ridicate. Nivelurile de glucagon sunt crescute, dar rezistente la insulină.

Caracteristici generale

Caracteristică	Tip 1 DM	Tip 2 DM
• Vârsta de debut	<40 de ani	>40 de ani
• Durata simptomelor	Zile sau săptămâni	Luni sau ani
• Obiceiul corpului	Normal până la irosit	obezi
• Insulină plasmatică	Scăzut până la absent	Normal spre mare
• Glucagon plasmatic	Înalt, suprimabil	Înalt, rezistent
• Complicație acută	Cetoacidoza	Stare hiperglicemică hiperosmolară
• Terapia cu insulină	Receptiv	Răspuns la rezistent
• Terapia cu sulfoniluree	Nu răspunde	Receptiv
• Autoanticorpi	Da	Nu
• Alte boli autoimune	Da	Nu
• Istoric familial de diabet	Nu	Da

Potențiali diabetici

- Potențialii diabetici sunt persoanele cu un test normal de toleranță la glucoză, care prezintă un risc crescut de a dezvolta diabet din motive genetice. Exemple sunt:
 - Copiii a doi părinți diabetici.
 - Fratele unui diabetic.
 - Membru ned diabetic al unei perechi de gemeni monoziți în care celălalt este diabetic.

Diabetici latenți

- Diabeticii latenți sunt persoane la care testul de toleranță la glucoză este normal, dar despre care se știe că au dat un rezultat anormal în condiții care impun o povară asupra celulelor pancreatice - de exemplu în timpul sarcinii, infecției, stres sever (fizic sau mental), în timpul tratamentului cu corticosteroizi, diuretice tiazidice sau alte medicamente diabetogene sau supraponderali.

Î. Discutați pe scurt diagnosticul diabetului zaharat.

Î. Explicați ce este glucoza a jeun alterată (IFG).

Î. Scrieți pe scurt despre toleranța afectată la glucoză.

- Diabetul se poate prezenta cu poliurie, polidipsie, polifagie și pierdere semnificativă în greutate în ciuda polifagiei.
- Starea imunitară deprimată poate duce la erupții ale tuberculozei pulmonare, nevindecarea rănilor, orzul recurent, prurit vulvei candidozic, balanite și infecții recurente ale tractului urinar.
- Unii pacienți pot prezenta afectarea organelor terminale - de exemplu retinopatie, nefropatie sau neuropatie.
- În unele cazuri, factorii de risc pot fi identificabili - de exemplu, obezitatea, sarcina și rudele de gradul întâi ale diabeticiiilor cunoscuți.
- Examenul urinei poate evidenția glicozurie cu sau fără cetonurie.
- Nivelurile hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}) pot fi crescute (normal <6%).
- Tiparea HLA poate dezvălui predispoziția genetică în diabetul zaharat de tip 1.

Criterii de diagnostic

Diabet zaharat

- Simptome ale diabetului zaharat plus glucoză plasmatică aleatorie > 200 mg/dL (simptome ale diabetului zaharat plus glucoză din sânge total aleatorie > 175 mg/dL)

SAU

- Glicemia plasmatică a jeun 2:125 mg/dL (glucoză totală a jeun 2:110 mg/dL)

SAU

- Glucoză plasmatică de 2 ore 2:200 mg/dL în timpul unui test oral de toleranță la glucoză (OGTT) (sânge integral 2:175 mg/dL în timpul unui test oral de toleranță la glucoză de 75 g)

SAU

- Hemoglobină glicată (HbA1c) 2: 6,5%

În absența hiperglicemiei neechivoce sau a prezenței decompensării metabolice acute, aceste criterii trebuie confirmate prin repetarea testului.

Scăderea glicemiei a jeun (IFG)

- Glicemia plasmatică a jeun 2:100 mg/dL dar <125 mg/dL (glucoză din sânge total 2:88 mg/dL dar <110 mg/dL)

Toleranță alterată la glucoză (IGT)

- Glucoză plasmatică între 140 și 200 mg/dL la 2 ore după încărcarea orală cu glucoză (glucoză totală între 125 și 175 mg/dL la 2 ore după încărcarea orală cu glucoză)

Niveluri normale de glucoză

- Glicemia plasmatică a jeun <100 mg/dL (glicemia totală <88 mg/dL)
- Test de toleranță la glucoză post-prandial sau post-oral la 2 ore <140 mg/dL (glicemia totală <125 mg/dL)

- În absența sarcinii, IFG și IGT nu sunt entități clinice în sine, ci mai degrabă factori de risc pentru viitorul diabet și boli cardiovasculare. Ambele au fost denumite „pre-diabet”. În plus, HbA1c în intervalul 5,7-6,4% este de asemenea inclusă în „pre-diabet”. Termenul „pre-diabet” a fost schimbat în „categorii cu risc crescut de diabet”.
- IFG și IGT sunt asociate cu sindromul metabolic, care include obezitatea (în special obezitatea abdominală sau viscerală), dislipidemia de tip high-TG și/sau low-HDL și hipertensiunea arterială.
- Terapia de nutriție medicală care vizează producerea de scădere de 5-10% a greutății corporale, exercițiile fizice și anumiți agenți farmacologici (acarboză, metformină) au fost demonstrate în mod variabil că previn sau întârzie dezvoltarea diabetului la persoanele cu IGT.
- La momentul diagnosticului, evaluați complet pacientul, în special tensiunea arterială, posibilele complicații ale diabetului, cum ar fi examinări neurologice și ale piciorului, profilul lipidic, raportul microalbumină:creatinină din urină și o evaluare oftalmologică pentru a evalua retinopatie.
- Scopul tratamentului este de a atinge HbA1c: 5,6,5% sau HbA1c > 6,5% dacă ținta mai mică nu poate fi atinsă fără rezultate adverse.

Î. Scrieți pe scurt testul lui Benedict.

Q. Descrieți glicozuria renală și criteriile lui Marble pentru diagnosticul glicozuriei renale.

Î. Ce se înțelege prin glicozurie alimentară (întârziere)?

Q. Discutați diagnosticul diferențial al glicozuriei.

Testul lui Benedict

- Reactivul calitativ al lui Benedict conține sulfat de cupru, citrat de sodiu și potasiu sau tartrat (sare Rochelle) și carbonat de sodiu.
- Principiu.
 - Când o soluție de zahăr reducător este încălzită cu soluția lui Benedict, zahărul reducător în condiții alcaline se tautomerizează pentru a forma eredioli. Eredioli sunt instabili și se descompun pentru a produce aldehide cu lanț scurt. Aldehidele cu lanț scurt sunt agenți reducători puternici care reduc ionii cuprici la ioni cuproși.

- Procedură.
 - La 5 ml de reactiv calitativ Benedict, se adaugă 8-10 picături de urină fără proteine și amestecul este fiert timp de 2 minute și lăsat să se răcească. Dacă este prezentă o substanță reducătoare, va apărea un precipitat, variind de la turbiditate verde deschis la un precipitat roșu. Dacă substanța reducătoare este glucoza, testul dă rezultate aproximativ cantitative.

Turbiditate verde deschis—0,1-0,5 g/dL zahăr

- Precipitat verde—0,5-1,0 g/dL zahăr Precipitat galben—1,0-2,0 g/dL zahăr Precipitat roșu—>2,0 g/dL zahăr

Diagnosticul diferențial al glicozuriei

- Când se constată glicozurie (meliturie), trebuie stabilit dacă este secundară hiperglicemiei (diabet zaharat) sau glicozuriei non-diabetice. La diabetici, glicozuria apare atunci când nivelul glucozei din sânge depășește pragul de glucoză renală de 180 mg/dL.
- Melituria non-diabetică apare într-o serie de afecțiuni, cele mai importante fiind glicozuria renală și glicozuria alimentară (lag storage).

Glicozurie renală

- Diagnosticul glicozuriei renale se bazează pe criteriile Marblei.
 - Glicozurie în absența hiperglicemiei.
 - Glicozurie constantă cu fluctuații reduse legate de dietă.
 - OGTT normal.
 - Identificarea substanței reducătoare urinare ca glucoză.
 - Depozitarea și utilizarea normală a carbohidraților.

Glicozurie alimentară (întârziere).

- Aici, după o masă, există o creștere anormală tranzitorie a nivelului de glucoză din sânge, iar concentrația depășește pragul renal normal. În acest timp, glucoza se revarsă în urină. Acest lucru se poate întâmpla în următoarele condiții:
 - În urma intervenției chirurgicale gastrice cu timp rapid de golire gastrică.
 - Unii oameni normali.
 - Hipertiroidismul.
 - Boli hepatice.

Î. Oferiți o scurtă descriere a testului oral de toleranță la glucoză (OGTT) și a toleranței afectate la glucoză (IGT).

- Pacientul, care ar fi trebuit să urmeze o dietă nerestricționată cu carbohidrați timp de cel puțin 3 zile sau mai mult înainte de test, ține post peste noapte (cel puțin 8 ore).
- Pacientul trebuie să se odihnească cel puțin o jumătate de oră înainte de a începe testul și să se abțină de la fumat în timpul testului.
- Se prelevează o probă de sânge pentru a estima nivelul glucozei a jeun.
- Se administrează oral o încărcătură de glucoză de 75 g dizolvată în 300 ml apă.
- Probele de sânge sunt prelevate la intervale de jumătate de oră timp de 2 ore (1/2 oră, 1 oră, 1Yi oră, 2 ore) și se estimează nivelurile de glucoză.
- Pacienții cu toleranță redusă la glucoză prezintă un risc crescut de a dezvolta DZ sau hiperglicemie a jeun.
- Criteriile pentru IGT au fost date anterior.

Î. Discutați pe scurt despre managementul alimentar al diabetului zaharat.

Î. Descrieți terapia nutrițională medicală în diabet.

- Persoanele cu diabet ar trebui să primească sfaturi dietetice individualizate (tratament medical de nutriție) după cum este necesar pentru a atinge obiectivele de tratament. Dieta de nutriție medicală și exercițiile fizice activează mecanismele celulare care protejează prin îmbunătățirea funcției mitocondriale, reducerea generării de radicali și îmbunătățirea eficacității insulinei.
- Pregătirea unui regim alimentar pentru un diabetic poate fi luată în considerare în trei etape.

Primul Pas

- Aceasta implică estimarea necesarului caloric zilnic total al pacientului individual. Acest lucru trebuie estimat după luarea în considerare a unui număr de factori variabili precum vârsta, sexul, greutatea reală, greutatea dorită, activitatea și ocupația pacientului. Cu toate acestea, necesarul caloric zilnic total aproximativ poate fi calculat astfel:
 - Indivizi sedentari—30 Kcal/kg/zi
 - Individ moderat activ - 35 Kcal/kg/zi
 - Persoane puternic active - 40 Kcal/kg/zi

Al doilea pas

- Aceasta implică alocarea caloriilor într-o proporție adecvată cu carbohidrați, proteine și grăsimi. Proporția recomandată de calorii care trebuie obținută din fiecare dintre ele este dată astfel:
 - Carbohidrați - 50-65%.
 - Proteine—10-20%.
 - Grăsime totală—25-30%.
 - Grăsimi saturate—:57%.
 - Grăsimi polinesaturate—10-15%.
- Cu toate acestea, în această etapă trebuie luați în considerare câțiva factori mai importanți. Sunt:
 - Necesarul minim de proteine pentru o dietă nutritivă bună este de aproximativ 0,9 g/kg/zi.
 - Carbohidrații trebuie luați sub formă de amidon și alte zaharuri complexe. Zaharurile simple absorbite rapid, cum ar fi glucoza și chiar zaharoza, ar trebui în general evitate. Utilizarea îndulcitorilor necalorici (îndulcitori nenutritivi) cum ar fi acesulfamul de potasiu, aspartamul, neotamul, zaharina și sucraloza este acceptabilă.
 - S-a raportat că uleiurile de pește care conțin acizi grași omega-3 sunt benefice ca antiaterogene.
 - O dietă bogată în fibre este benefică deoarece are un efect antiaterogen mediat prin scăderea lipidelor din sânge.

Al treilea pas

- Aceasta implică distribuirea caloriilor pe parcursul zilei. Acest lucru este deosebit de important la diabeticii care necesită insulină pentru a evita hipoglicemia. Pot fi necesare distribuții diferite pentru diferite stiluri de viață. Cu toate acestea, un model tipic de distribuție a caloriilor este:
 - 20% din totalul caloriilor - pentru micul dejun
 - 35% din totalul caloriilor - pentru prânz
 - 30% din totalul caloriilor - pentru cină
 - 15% din totalul de calorii - pentru hrănirea seara târziu

Î. Ce sunt medicamentele antidiabetice orale? Discutați mecanismul lor de acțiuni și indicații.

- Medicamentele antidiabetice orale (numite anterior medicamente hipoglicemice) se încadrează în următoarele categorii:
 - Sulfoniluree
 - Meglitinidă
 - Biguanide
 - inhibitori ai α -glucozidazei
 - Tiazolidinedione
 - Terapie pe bază de incretină
 - Alte medicamente

Sulfoniluree

Mecanismul de acțiune

- Sulfonilureele sunt secretagogi de insulină, adică stimulează secreția de insulină prin blocarea deschiderii canalelor de potasiu sensibile la ATP pe celulele cu 13 insulițe. Aceasta duce la o depolarizare a membranei, ducând la un aflux de calciu. Aceste evenimente au ca rezultat o producție crescută de insulină de către celula β .
- Spre deosebire de credința anterioară, acestea nu cresc sensibilitatea la insulină și, prin urmare, ar trebui evitate în DZ de tip 1.

Indicații

Sulfonilureele sunt eficiente în tratamentul pacienților non-obezi cu DZ de tip 2 care nu răspund numai la măsurile dietetice.

Caracteristici comparative

Medicament	Doza zilnică (mg)	Doze/zi	Timp de	Metabolism/excreție
Prima generație				
• Acetohexamidă	500-1500	1-2	5	Ficat/rinichi
• Clorpropamidă	100-500	1	36	Rinichi
• Tolbutamidă	500-3000	2-3	4	Ficat
• Tolazamidă	100-750	1-2	7	Ficat
A doua generație				
• Glibenclamid	2,5-20	1-2	12	Ficat/rinichi
• Gliclazidă	40-320	1-2	10-12	Ficat/rinichi
• Glipizidă	2,5-30	1-2	3.5	Ficat/rinichi
• Gliburid	1,25-20	1-2	12-14	Ficat/rinichi
• Glimepiridă	1-8	1	5-8	Ficat/rinichi

Puncte speciale

- Sulfonilureele din prima generație au un timp de înjumătățire mai mare, o incidență mai mare a hipoglicemiei și interacțiuni medicamentoase mai frecvente comparativ cu sulfonilureele din a doua generație. Prin urmare, sunt preferate medicamentele de a doua generație.
- Acestea cresc secreția de insulină în mod acut și, prin urmare, trebuie luate cu puțin timp înainte de masă.
- Deoarece aceste medicamente sunt metabolizate în ficat și apoi excretate prin rinichi, ele trebuie evitate în prezența unei disfuncții renale sau hepatice semnificative.
- Reacțiile adverse frecvente includ hipoglicemia (care poate fi prelungită) și creșterea în greutate (datorită nivelului crescut de insulină și controlului **DZ**).
- Hipoglicemia care apare cu sulfoniluree (în special clorpropamidă și glibenclamidă) tinde să fie severă și prelungită.
- La pacienții cu boală renală semnificativă, este de preferat să se utilizeze tolbutamidă sau tolazamidă, deoarece acești agenți sunt metabolizați exclusiv de către ficat.
- Clorpropamida are un timp de înjumătățire biologic lung de aproximativ 36 de ore și, prin urmare, are avantajul că poate fi administrată într-o singură doză la micul dejun. Cu toate acestea, are efecte secundare semnificative, cum ar fi hipoglicemie prelungită și severă, icter colestatic, SIADH, erupții cutanate și o reacție asemănătoare disulfiramului la pacienții după consumul de alcool.
- Unele sulfoniluree au interacțiuni semnificative cu alte medicamente, cum ar fi warfarina, aspirina, ketoconazolul și alcoolul.
- Unii pacienți nu răspund la sulfoniluree, iar acestea sunt denumite „eșecuri primare ale tratamentului”. Unii pacienți răspund inițial la sulfoniluree, dar apoi încetează să răspundă în următorii ani sau doi. Acestea sunt denumite „eșecuri secundare ale tratamentului”. Nerespectarea dietei este cea mai frecventă cauză a eșecului tratamentului secundar.

Meglitinidă

- Aceste medicamente acționează și asupra canalului de potasiu sensibil la ATP pentru a crește secreția de insulină.
- Exemplele includ repaglinidă și nateglinidă.
- Datorită timpului său scurt de înjumătățire, repaglinida se administrează cu sau imediat înainte de fiecare masă pentru a reduce excursiile glicemiei legate de masă.
- Doza este de 0,5-16 mg/zi.
- Ar trebui evitată în prezența unei disfuncții hepatice semnificative .

Biguanide

- Metformina este singurul medicament utilizat în acest grup (celălalt agent, fenfomiina nu mai este utilizată din cauza efectelor secundare asociate).

Mecanismul de acțiune

- Efectul principal este reducerea producției hepatice de glucoză.
- Efectul minor este de a îmbunătăți utilizarea periferică a glucozei.

Indicații

- Întrucât metformina nu produce creștere în greutate, este deosebit de util la pacienții obezi cu **DZ de tip 2** care nu răspund la măsurile dietetice și la reducerea greutății.
- În eșecul tratamentului primar și secundar cu sulfoniluree, se poate adăuga metformin.

Puncte speciale

- Reduce nivelul glicemiei și insulinei a jeun, promovează o scădere în greutate modestă și îmbunătățește profilul lipidic (reducerea nivelurilor de TG și LDL a jeun).
- Se începe cu o doză de 500 mg de două ori pe zi și se crește treptat până la maximum 1 g de trei ori pe zi. Preparatele cu eliberare susținută sunt, de asemenea, disponibile și trebuie administrate o dată sau de două ori pe zi.
- Principalul său efect secundar este acidoza care poate fi prevenită dacă nu este utilizat în unele situații precum prezența insuficienței renale (creatinina > 1,4 mg/dL), insuficiență congestivă, boli hepatice, hipoxie severă sau acidoză preexistentă.
- Alte reacții adverse sunt anorexia, diareea și gustul metalic în gură.
- Deoarece nu este un secretagog de insulină, de obicei nu este asociat cu hipoglicemie.

Inhibitori de a-glucozidază

- Acest grup include acarboză, miglitol și vogliboză.

Mecanismul de acțiune

- a-glucozidaza este o enzimă situată pe marginea perie a intestinului. Este necesar ca descompunerea disaccha să formeze zaharuri unice înainte ca carbohidrații să poată fi absorbiți. Acarboza și alți agenți inhibă enzimele a-glucozidazei. Acest lucru duce la o absorbție slabă a carbohidraților, determinând astfel o creștere redusă a glicemiei postprandiale.

Indicații

- Acești agenți sunt utili în gestionarea pacienților care dezvoltă hiperglicemie postprandială semnificativă, dar în rest au niveluri de glucoză din sânge relativ bine controlate.

Puncte speciale

- Doza atât de acarboză, cât și de miglitol este de 25 mg la prima masă de seară. Aceasta poate fi crescută treptat la 50 mg cu fiecare masă. Doza de vogliboză este de 0,2-0,3 mg la fiecare masă.
- Acești agenți sunt slab tolerați din cauza fermentației carbohidraților neabsorbiți în intestinul gros. Aceasta produce diaree, flatulență și distensie abdominală. Cu toate acestea, concentrația crescută de dizaharide duce la inducerea enzimelor a-glucozidaze (disaharidaze) în jeun și ileon. În cele din urmă, această inducție de noi enzime are ca rezultat o absorbție mai lentă și mai lină a dizaharidelor. Absorbția mai lentă este încă eficientă în reducerea nivelurilor de glucoză postprandială, dar cu mai puține simptome de malabsorbție. Prin urmare, inhibitorii de a-glucozidază trebuie să fie administrați la o doză foarte mică, cu creșteri mici în timp.
- Nivelurile sanguine de sulfoniluree pot crește dacă sunt administrate simultan.
- Acești agenți nu provoacă hipoglicemie.
- Ele nu sunt supuse excreției renale, astfel încât sunt sigure la pacienții cu o creștere modestă a creatininei serice. Cu toate acestea, acești agenți ar trebui evitați dacă creatinina > 2,0 mg/dL și, de asemenea, în boala inflamatorie intestinală.

Tiazolidinedione

- Acest grup include pioglitazona. Rosiglitazona, celălalt agent, a fost întreruptă din cauza incidenței crescute a infarctului miocardic acut și a deceselor cardiovasculare la pacienții care îl utilizează.

Mecanismul de acțiune

- Pioglitazona se leagă de receptorul activat de proliferarea peroxizomilor (PPAR- γ), un receptor nuclear care reglează transcripția genelor implicate în metabolismul lipidelor și acțiunea insulinei. Acest lucru promovează diferențierea adipocitelor și reducerea rezistenței la insulină a mușchilor scheletici.
- Datorită reducerii rezistenței la insulină, crește utilizarea periferică a glucozei. De asemenea, poate reduce producția hepatică de glucoză.

Puncte speciale

- Doza de pioglitazonă este de 15-45 mg/zi.
- Poate fi combinat cu metformină și sulfoniluree.
- Efectul maxim poate fi observat numai după 3-4 săptămâni.
- Funcțiile hepatice trebuie monitorizate periodic, deoarece se poate dezvolta o disfuncție hepatică.
- Efectele secundare importante includ creșterea în greutate (datorită retenției de apă, precum și creșterea adipozității) și creșterea ușoară a LDL. Nivelurile HDL pot crește.
- Contraindicat în bolile hepatice și insuficiența cardiacă congestivă.
- Poate produce retenție de lichide, insuficiență cardiacă și tendință crescută la fracturi osoase.

Terapia pe bază de Incretină

- Hormonii incretinei, în primul rând peptida asemănătoare glucagonului 1 (GLP-1) și polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză (GIP), sunt hormoni polipeptidici sintetizați în intestin. GIP și GLP-1 sunt secretate de celulele K enteroendocrine din intestinul proximal și, respectiv, de celulele L din intestinul distal. Acestea acționează asupra receptorilor lor prezenți pe celulele insulare pentru a stimula secreția de insulină ca răspuns la alimente. Această potențare a secreției de insulină de către intestin este denumită secreția intestinală de insulină sau efect de incretină - creșterea insulinei este semnificativ mai mare ca răspuns la o provocare orală decât la o provocare de glucoză intravenoasă.
- În plus, ele îmbunătățesc proliferarea a 13 celule și promovează rezistența la apoptoză.
- GLP-1 scade, de asemenea, nivelurile de glucoză din plasmă prin inhibarea secreției de glucagon, încetinirea golirii gastrice și inhibarea aportului de alimente. De asemenea, oferă efecte cardioprotectoare și vasodilatatoare.
- Proprietățile modulatorie ale insulinei ale GIP sunt atenuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2; prin urmare, în practica clinică sunt utilizați numai analogi GLP-1.
- GLP-1 precum și GIP sunt degradate rapid în circulație de către dipeptidil peptidaza IV.
- Au fost dezvoltati diferiți analogi ai GLP-1 și inhibitori ai dipeptidil peptidazei IV. Acestea sunt cunoscute sub numele de mimetice incretine.

Analogi ai peptidei-1 de tip glucagon

- Exenatida, liraglutida și albiglutida au fost aprobate pentru utilizare în combinație cu metformină, o sulfoniluree sau o tiazolidindionă. Ele produc pierdere în greutate.
- Acești analogi trebuie administrați parenteral.
- Riscul de hipoglicemie este scăzut.
- Efectele adverse includ greață, diaree și mai rar pancreatită.

Inhibitor de dipeptidil peptidază IV

- O abordare alternativă a utilizării analogilor GLP-1 este de a inhiba dipeptidil peptidaza IV pentru a conserva GLP-1 endogen.
- Vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin și alogliptin sunt agenți orali pentru utilizare în diabetul zaharat de tip 2, fie ca monoterapie, fie cu alți agenți. Riscul de hipoglicemie este scăzut.
- Efectele secundare includ greață, diaree, dureri de cap, simptome ale căilor respiratorii superioare și posibil risc de pancreatită.

Alții

- Pramlintida, o formă sintetică a hormonului pancreatic amilină, trebuie injectată înainte de fiecare masă. Amilina este un hormon secretat împreună cu insulina și reglează influxul de glucoză prin suprimarea glucagonului și încetinirea golirii gastrice. Cele mai frecvente efecte secundare sunt greața și hipoglicemia.
- Inhibitorii co-transportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), cum ar fi dapagliflozin, reduc resorbția renală a glucozei și astfel provoacă glicozurie și o scădere independentă de insulină a glicemiei, precum și pierderea în greutate. Inhibitorii SGLT-2 nu conferă niciun risc de hipoglicemie, dar produc incidență crescută a infecțiilor genitale.

Î. Descrieți pe scurt rolul insulinei în managementul diabetului.

Î. Cum clasificați insulinele? Faceți o scurtă descriere a insulinelor utilizate în mod obișnuit.

Î. Discutați pe scurt despre transplantul pancreatic.

-
- Insulina este necesară pentru tratamentul tuturor pacienților cu DZ de tip 1 și al multor pacienți cu DZ de tip 2. Obiectivele terapiei cu insulină sunt:
 - Creșterea și dezvoltarea normală la copii.
 - Sarcina, nașterea și conceptul normal la femei.
 - Interferență minimă cu ajustarea psihologică.
 - Control glicemic acceptabil, cu hipoglicemie minimă.
 - Prevenirea complicațiilor.

Indicații generale pentru terapia cu insulină

- Tip 1 DM.
- Cetoacidoză diabetică (**DKA**).
- Stare hiperglicemică hiperosmolară (denumită anterior comă hiperglicemică non-cetotică).
- Stresul de intervenție chirurgicală, infecții și traume.
- Diabetul în timpul sarcinii.
- DZ de tip 2 non-obez care nu răspunde la medicamentele orale.

- Pacienți diabetici post-transplant renal.

Preparate cu insulină

- Preparatele de insulină pot fi clasificate în diferite moduri:
 - Bazat pe surse ca insuline bovine, porcine și umane.
 - Bazat pe puritatea ca insuline convenționale, cu un singur vârf și monocomponent.
 - Pe baza cursului de acțiune în timp, ca insuline cu acțiune rapidă, intermediară și lungă.
 - Pe baza puterii de 40 și 100 de unități/mL.
 - Analogi de insulină mai noi.

Purificarea insulinei porcine

Cristalizarea

- Procesarea insulinei convenționale pe cromatografie pe gel dezvăluie impuritățile ca trei vârfuri - vârfuri „a”, „b” și „c”.
 - Vârful „a” se datorează proteinelor pancreatice cu greutate moleculară mare (> 12.000).
 - Vârful „b” se datorează proinsulinei și intermediarilor.
 - Vârful „c” se datorează fragmentelor de insulină (derivate) și hormonilor pancreatici (glucagon, somatostatina și pancre).
- Cristalizarea îndepărtează vârful „a” în mare măsură și are ca rezultat un preparat de insulină de puritate convențională. Deoarece această insulină convențională conține contaminanți semnificativi (proinsulină), este foarte imunogenă și poate duce la dezvoltarea de anticorpi anti-insulină.

Hitrarea gelului

- Insulina procesată prin cromatografie pe gel are ca rezultat un preparat cunoscut sub numele de insulină „single peak” (insulina înalt purificată).

Cromatografia cu schimb de ioni

- Insulina purificată prin cromatografie cu schimb ionic are ca rezultat cel mai pur preparat de insulină. Acest preparat de insulină este, prin urmare, cunoscut sub numele de insulină monocomponentă.
- Avantajele insulinei monocomponente sunt că este mai puțin imunogenă și provoacă mai puțină lipodistrofie și rezistență la insulină.
- Indicațiile pentru insulină monocomponentă sunt:
 - Reacție alergică la insulină convențională.
 - Tratamentul rezistenței la insulină.
 - Tratamentul lipodistrofiei.
 - În sarcină, pentru a preveni transferul transplacentar de anticorpi, care pot afecta pancreasul fetal.
 - Boala de ficat.
 - Ca terapie pe termen scurt la pacienții de tip 2, pentru a trece peste intervenția chirurgicală.

Insulina umana

- Insulina umană diferă de insulina porcină printr-un rest de aminoacizi și de insulina bovină prin trei resturi de aminoacizi. Modificările reziduurilor de aminoacizi ale acestor trei insuline sunt prezentate în tabel.

Poziția aminoacizilor	A8	A10	B30
• Uman	Treonina	Isoleucina	Treonina
• Porcină	Treonina	Isoleucina	Alanina
• Bovine	Alanina	Valină	Alanina

- Insulina bovină este mai imunogenă decât insulina porcină, care este mai imunogenă decât insulina umană. Deoarece este cunoscută secvența de aminoacizi a insulinei umane, aceasta poate fi sintetizată complet pas cu pas. Există două tipuri de insuline umane.
 - Insulină umană semisintetică. Aceasta este o insulină de porc modificată enzimatic. Insulina porcină monocomponentă este dealaninizată enzimatic din poziția B30, care este apoi înlocuită cu treonină pentru a face structura identică cu insulina umană.
 - Insulina umană foarte purificată este acum disponibilă ca produs al biosintezei ADN recombinant.
- Insulina umană este absorbită mai rapid și are o durată de acțiune mai scurtă în comparație cu insulina obișnuită porcină sau bovină.

- În prezent, costul insulinei umane este aproape același cu cel al insulinei animale. Prin urmare, mulți medici le folosesc ca alegere inițială la diabeticii care necesită insulină.

Proprietățile diferitelor preparate de insulină

- Preparatele de insulină utilizate în mod obișnuit sunt clasificate în funcție de timpul lor de acțiune în insuline cu acțiune rapidă, intermediară și lungă. Proprietățile lor sunt prezentate mai jos:

Clasă	Tastați ^e	Efect de vârf (ore)	Durata acțiunii (ore)
• Rapid	Regular (cristalin, solubil, simplu)	2-4	6-8
	Semilente	2-6	10-12
• Intermediar	Isofan (NPH)	6-12	18-24
	Lente	6-12	18-24
• Acțiune	Protamina zinc (PZI)	14-24	36
	Ultralente	18-24	36

- Insulina Lente (acțiune intermediară) este pur și simplu un amestec 30:70 de semilente și, respectiv, ultralente.

Analogi de insulină

- Acești analogi sunt utili la pacienții care suferă de episoade repetate de hipoglicemie sau care prezintă hiperglicemie într-o anumită parte a zilei în timp ce iau insuline regulate.
- Analogii de insulină au fost preparați prin modificarea insulinei umane. Sunt disponibile următoarele preparate:
 - Lispro - cu acțiune scurtă
 - Aspart - cu acțiune scurtă
 - Glulisină - cu acțiune scurtă
 - Glargine - cu acțiune prelungită
 - Detemir — cu acțiune prelungită
 - Degludec — cu acțiune prelungită

Insulina Lispro

- Este un analog de insulină umană creat atunci când aminoacizii din pozițiile 28 și 29 de pe lanțul B al insulinei sunt inversați. Ca orice altă insulină umană, este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând o tulpină nepatogenă de *E. coli*.
- Este absorbită mai repede decât insulina umană obișnuită și, prin urmare, are un debut mai rapid al activității de scădere a glicemiei (<15 minute), un vârf mai devreme pentru scăderea glicemiei (60-90 minute) și o durată mai scurtă a activității de scădere a glicemiei (<5 ore). Prin urmare, pacientul trebuie să ia această insulină chiar înainte sau după masă.
- Cu toate acestea, este echipotent cu insulina umană obișnuită (adică 1 unitate de insulină lispro are aceeași capacitate de scădere a glicemiei ca 1 unitate de insulină obișnuită).
- Datorită duratei sale scurte de acțiune, reduce riscul de hipoglicemie la câteva ore după masă.
- Pacienții necesită utilizarea suplimentară a insulinei cu acțiune mai lungă pentru a menține controlul glicemiei.

Insulină Aspart și Insulină Glulisină

- Aceștia sunt, de asemenea, analogi de insulină cu acțiune scurtă care sunt similare cu lispro.

Insulina Glargin

- Este un analog de insulină umană care are o durată lungă de acțiune (până la 24 de ore) și are un pH de 4.
- Diferă de insulina umană prin faptul că există o substituție de aminoacizi a asparaginei cu glicină la poziția 21 a lanțului A și două arginine sunt adăugate la terminalul C al (3-lanțuri).

- După injectarea în țesutul subcutanat, soluția acidă devine neutralizată și conduce la micro-precipitare pentru formare. Aceste micro-precipitate eliberează cantități mici de insulină foarte lent, ceea ce are ca rezultat o concentrație relativ constantă și un profil de timp pe 24 de ore fără un vârf pronunțat. Acest profil permite dozarea o dată pe zi ca nivel bazal de insulină.
- Se ia în general la culcare.

- Deoarece insulina glargin este prezentată într-o formulare acidă, capacitatea sa de a se amesteca cu alte insuline este limitată. Acest lucru poate explica, de asemenea, o creștere a durerii prin injectare.

Insulina Detemir

- Insulina detemir este solubilă și are un pH neutru.
- Este un derivat acilat al insulinei umane cu acțiune prelungită. Când este injectată subcutanat, insulina detemir se leagă de albumină prin intermediul lanțului său de acizi grași, ceea ce duce la o reducere substanțială a concentrației de insulină detemir liberă.
- Prin combinarea analogului bazal solubil detemir și analogului cu acțiune rapidă insulină aspart sau lispro, poate fi posibil să se mimizeze mai îndeaproape profilurile de insulină aproape normale, cu o îmbunătățire rezultată a controlului glicemic în comparație cu terapia cu insulină mai convențională.

Insulina Degludec

- Formează multihexameri solubili la locul injectării, din care monomerii se separă încet și sunt absorbiți.
- Are o durată lungă de acțiune (>40 ore) și reduce variabilitatea concentrației plasmatice cu o doză zilnică.

Insulină inhalată

- Pudra de insulină umană inhalată a fost introdusă în 2006 cu multă speranță.
- Absorbția insulinei a fost prin suprafața alveolară a plămânilor.
- A fost folosit la fiecare masă împreună cu o singură injecție de insulină cu acțiune prelungită pentru a furniza niveluri bazale de insulină.
- Reacțiile adverse au inclus tuse, gură uscată, durere în gât și dificultăți de respirație, pe lângă hipoglicemie. Nu a fost recomandat fumătorilor sau celor cu astm sau boală pulmonară obstructivă cronică.
- Din cauza efectelor adverse, a eficacității clinice similare cu insulina injectabilă și a problemelor de cost, a fost retras în 2007.

Regimuri cu insulină

- Vor fi descrise trei regimuri de tratament - și anume terapia convențională cu insulină, injecții subcutanate multiple (**MSI**) și perfuzie subcutanată continuă de insulină (**CSII**).

Terapia convențională cu insulină

- În terapia convențională cu insulină, se administrează una sau două injecții pe zi de insulină cu acțiune intermediară (lentă), cu sau fără adăugarea de cantități mici de insulină obișnuită.
- Amestecuri de insulină. Aici, pe lângă insulina cu acțiune intermediară, se adaugă doze mici de insulină obișnuită pentru a obține un status euglicemic mai bun.
- Regimul split lente. Când doza zilnică totală de insulină depășește 50 sau 60 de unități sau când starea diabetică necesită un control mai bun, insulina cu acțiune intermediară (lentă) se administrează în două prize. Două treimi din doza totală se administrează înainte de micul dejun (7-8 am), iar restul de o treime înainte de cină (7-8 pm).

Injecții subcutanate multiple (MSI)

- Aceasta implică administrarea de insulină cu acțiune intermediară sau lungă seara, în doză unică, împreună cu insulină obișnuită, înainte de fiecare masă. Acest regim îmbunătățește controlul general și poate reduce rata de dezvoltare a complicațiilor pe termen lung. Un program frecvent utilizat este:
 - Doza zilnică totală de insulină este calculată la 0,6--0,7 unități/kg greutate corporală.
 - Cele 25% din doza calculată se administrează la culcare sub formă de insulină cu acțiune intermediară.
 - 75% din doza calculată se administrează în trei doze divizate ca insulină obișnuită (40% înainte de micul dejun, 30% înainte de prânz și 30% înainte de cină).

Perfuzie subcutanată continuă de insulină (CSII)

- Aceasta implică utilizarea unei pompe mici acționate de baterii ca mijloc de a imita modelul fiziologic bazal plus prandial al secreției de insulină. Pompa de insulină este purtată extern și conectată la un ac fluture, care este introdus în peretele abdominal anterior.
- Aproximativ 40% din doza zilnică totală se administrează în rată bazală, restul fiind administrat ca bolusuri preprandiale.
- Complicația periculoasă a acestui regim este hipoglicemia, în special nocturnă, care poate fi fatală.

Complicațiile terapiei cu insulină

- Hipoglicemie.
- Reacții alergice locale la locul injectării, inclusiv prurit local, leziuni eritematoase și indurate și noduli subcutanați discreti.
- Rareori, pacienții pot dezvolta reacții sistemice, inclusiv urticarie generalizată și reacții anafilactice.

- La locurile de injectare se poate dezvolta atrofie sau hipertrofie a grăsimilor. Atrfia grăsimilor se datorează de obicei impurităților din preparatul de insulină. Hipertrofia grăsimilor este atribuită efectelor lipogenice locale ale insulinei injectate.
- Formarea de anticorpi anti-insulină.

Transplantul pancreatic

- Alte opțiuni la pacienții cu diabet zaharat de tip I includ transplantul pancreatic și transplantul de celule insulare.
- Ambele sunt capabile să restabilească normoglicemia fără terapie cu insulină exogenă și ambele au rate de supraviețuire a pacienților care sunt în concordanță cu alte proceduri de transplant de organe.

Q. Descrieți evaluarea controlului metabolic în diabet.

- Există diferite metode de evaluare a controlului glicemiei la pacienții diabetici. Fiecare metodă are propriile sale avantaje și dezavantaje. Metodele utilizate în mod obișnuit sunt enumerate mai jos.

Glucoza urinară

- Măsurătorile semi-cantitative ale glucozei și cetonelor urinare pot fi obținute înainte de micul dejun și o dată sau de două ori pe parcursul zilei. Pacienții trebuie instruiți să mire cu 30 de minute înainte de a obține urină pentru determinarea glucozei („dublă evacuare”), în special pentru proba de dimineață, astfel încât glucoza urinară să fie mai reprezentativă pentru glicemia corespunzătoare. Indiferent de acest lucru, oferă doar o aproximare aproximativă a nivelurilor de glucoză din sânge. În plus, factori precum pragul renal, fluxul sanguin renal și volumul urinei afectează foarte mult sensul măsurării glicemiei în urină (de exemplu, un prag renal crescut pentru glucoză poate masca hiperglicemia persistentă).
- Evaluarea periodică a excreției urinare de glucoză de 24 de ore oferă o estimare mai bună a controlului pe parcursul zilei (mai puțin de 5 g/zi indică un control excelent).

Glicemia

- Măsurătorile aleatorii unice ale nivelurilor de glucoză din sânge au o valoare limitată.
- Estimarea a cel puțin două valori ale glicemiei (glucoză preprandială și ora de culcare) trebuie făcută pentru a evalua controlul glicemic. Țintele sunt:
 - Glicemie preprandială 80-120 mg/dL (plasmă capilară 90-130 mg/dL).
 - Glicemia totală postprandială maximă (între 1 și 2 ore după masă) <160 mg/dL (plasmă capilară 180 mg/dL).
- Cea mai bună metodă actuală de a evalua controlul glicemic este auto-monitorizarea glucozei la domiciliu sau auto-monitorizarea. Acest lucru necesită ca pacientul să-și evalueze zilnic propriul nivel de glucoză din sânge și să facă ajustări adecvate ale dozei de insulină. Măsurătorile se pot face folosind benzi de test pentru glicemie citite fie vizual, fie cu un aparat de măsurare a reflectanței.

Proteine glicozilate

- Hemoglobina glicozilată (vezi infra) poate fi măsurată, ceea ce oferă o evaluare excelentă a stării generale a controlului glicemic în ultimele 3 luni. În general, scopul este de a obține o valoare mai mică de 7%.
 - Unii factori pot influența HbA1c independent de glicemie. Cea mai frecventă este orice boală care modifică supraviețuirea globulelor roșii. Deoarece glicarea hemoglobinei are loc numai pe măsură ce eritrocitul circulă în ser, hemoglobina din eritrocitele mai vechi este mai glicozilată, hemoglobina din reticulocit este mai mică. HbA1c total reflectă amestecul de eritrocite mai vechi și mai tinere. Prin urmare, dacă durata medie de viață a celulelor roșii este anormal de scurtă (ca, de exemplu, în anemie hemolitică), atunci HbA1c măsurată va fi mai mică, independent de glicemie. În schimb, dacă vârsta medie a eritrocitelor circulante este mai în vârstă (cum se întâmplă, de exemplu, dacă eritropoeza este oprită brusc într-o anemie aplastică), atunci populația mai în vârstă de eritrocite ar avea niveluri mai mari de HbA1c, indiferent de glicemie.
- Testul de fructosamină măsoară glicația tuturor proteinelor serice. Deoarece albumina reprezintă cea mai mare parte a proteinei din sânge, fructozamina, în scopuri practice, măsoară albumina glicată. Deoarece albumina are o cifră de afaceri de aproximativ 2 săptămâni, fructozamina reflectă glicemia în această perioadă mult mai scurtă.

Lipidele din sânge

- Concentrațiile de colesterol seric, TG și HDL măsurate în stare de post oferă un indice al controlului metabolic global la pacienții diabetici.

Q. Discuțați pe scurt hemoglobina glicozilată (HbA1c).

- Când hemoglobina de la un adult normal este trecută printr-o coloană cromatografică, se separă în două componente majore:
 - Hemoglobina A (HbA) cuprinzând 92-94% din totalul hemoglobinei.
 - Hemoglobin Ale (HbA1c) constând din mai multe componente, cu mișcare rapidă, cuprinzând 6-8% din totalul hemoglobinei.

- Rata de sinteză a HbA_{1c} depinde de expunerea celulelor roșii la glucoză și, prin urmare, nivelul acesteia crește odată cu hiperglicemia.
- Procentul de hemoglobină glicozilată (HbA_{1c}) oferă o estimare a controlului diabetic pentru perioada precedentă de 3 luni.
- Scopul, în general, este de a avea HbA_{1c} sub 7%, dar pentru fiecare pacient ar trebui să fie cât mai aproape de normal (<6%) fără hipoglicemie semnificativă.

Î. Enumerați complicațiile diabetului. Cum le clasificați?

Complicații metabolice acute	Complicații cronice (pe termen lung).	
<ul style="list-style-type: none"> • Cetoacidoza diabetică (DKA) • Stare hiperglicemică hiperosmolară (comă diabetică hiperosmolară non-cetotică) • Hipoglicemie • Acidoza lactică 	<i>Microvascular:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatie diabetică (non-proliferativă și proliferativă) • Cataractă • Glaucom • neuropatie <ul style="list-style-type: none"> • senzorial • Motorul • Motor senzorial • Autonomic • Nefropatie <ul style="list-style-type: none"> • Microalbuminurie • Macroalbuminurie • Boala cronică de rinichi 	<i>Macrovascular:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Boală coronariană • Boală vasculară periferică • Boală cerebrală <i>Alții:</i> <ul style="list-style-type: none"> • i aSirnnarPCic • k-iatiopaieza • Complicații dermatologice

Q. Discutați patogeneza, caracteristicile clinice, diagnosticul, complicațiile și managementul cetoacidozei diabetice (DKA).

- CAD este o complicație a DZ de tip 1. Este rar în DZ de tip 2.
- Factorii precipitanți ai DKA includ aportul prea mic sau deloc de insulină, infecții, stres sever (de exemplu fizic, emoțional) și medicamente (de exemplu tiazide, corticosteroizi).

Patogeneza

- DKA rezultă din deficiența de insulină și excesul de glucagon.

Consecințele deficitului de insulină

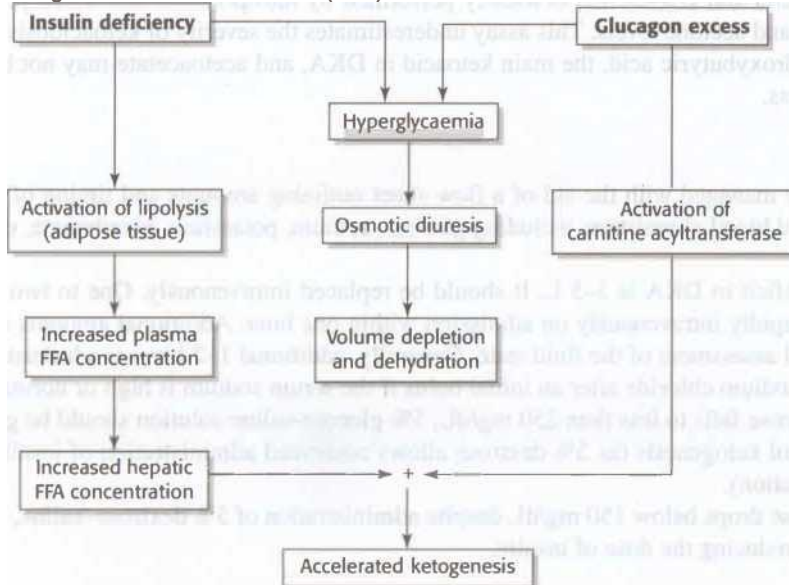
- Hiperglicemie care are ca rezultat o stare hiperosmolară care induce o diureză osmotică care duce la depleție de volum și deshidratare.
- Activarea lipolizei în țesutul adipos are ca rezultat eliberarea de cantități crescute de acizi grași liberi (FFA) în plasmă, care sunt absorbiți de ficat. Soarta acizilor grași liberi din ficat este discutată mai jos (vezi „consecințele excesului de gluca gon”).

Consecințele excesului de glucagon

- Gluconeogeneza hepatică accelerată și afectarea utilizării periferice a glucozei, ambele ducând la hiperglicemie severă. Această hiperglicemie induce o diureză osmotică care duce la depleție de volum și deshidratare.

††††† Activarea procesului cetonogenic rezultând cetoză și acidoză metabolică. Mecanismul este complex și implică următoarele secvențe: excesul de glucagon determină o resetare a metabolismului hepatic al acizilor grași liberi. Acest lucru se realizează printr-o activitate crescută a enzimei, camitina aciltransferaza. Rezultatul este că mitocondriile hepatice transformă acizii grași liberi în corpi cetonici care se acumulează în fluidele corpului. Corpii cetonici includ în principal acid acetoacetic și acid 13-hidroxibutiric, dar într-o cantitate minoră, de asemenea, acetona.

- Cei doi acizi tari, acidul acetoacetic și acidul 13-hidroxibutiric, sunt responsabili de starea acidotică. Acești acizi se disociază complet, eliberând ioni de hidrogen (H⁺) în fluidele corpului, cu o scădere a pH-ului. Scăderea pH-ului este contracarată de tamponii, în special de bicarbonat, care este epuizat.

Patogenia cetoacidozei diabetice (DKA) - Rezumat**Caracteristici clinice**

- CAD începe cu anorexie, greață, vărsături și creșterea ratei de formare a urinei.
- Durerea abdominală este un simptom dominant.
- În cazurile netratate pot apărea alterarea conștienței sau comă sinceră.
- Respirația lui Kussmaul și un miros fructat al respirației din cauza acetonei.
- Sunt invariabil prezente semne de depleție de volum și deshidratare, care pot duce la colaps vascular și insuficiență renală.
- Temperatura corpului este normală sau scăzută în DKA necomplicată. Febra sugerează o infecție.
- Leucocitoza este o caracteristică a DKA în sine și poate să nu indice o infecție.

Complicații

- Dilatație gastrică acută sau gastrită erozivă, edem cerebral, hiperkaliemie, hipopotasemie, hipoglicemie, infecții, rezistență la insulină, infarct miocardic, mucormicoză, SDR și tromboză vasculară.
- Simptomele și semnele edemului cerebral includ apariția durerii de cap, deteriorarea treptată a nivelului de conștiență, convulsii, incontinență sfincteriană, modificări pupilare, edem papil, bradicardie, creșterea tensiunii arteriale și stop respirator.

Investigații

- Examenul de urină arată glucoză și cetone.
- Nivelurile de glucoză din plasmă sunt crescute, adesea semnificativ.
- Valorile cetonelor plasmatice sunt crescute.
- Nivelurile de potasiu plasmatic sunt normale sau crescute în stadiile inițiale, în ciuda unui deficit total al corpului. Acest lucru se datorează acidozei metabolice care schimbă potasiul din compartimentul intracelular în compartimentul extracelular. Nivelurile scad odată cu începerea tratamentului.
- Nivelurile plasmatice de sodiu sunt de obicei scăzute, mai ales dacă pacientul a vărsat în mod repetat și a continuat să bea apă.
- Nivelul de fosfor seric poate fi inițial ridicat în ciuda unui deficit total al corpului.
- Nivelurile plasmatice de bicarbonat sunt scăzute, iar o valoare mai mică de 12 mmol/L indică acidoză severă.
- Concentrația de ioni de hidrogen (H⁺) din sânge este crescută și pH-ul scăzut.
- Azotul ureic din sânge (BUN) este de obicei crescut din cauza insuficienței prerenale care rezultă din depleția de volum.
- Amilaza serică poate fi crescută, mai ales în prezența pancreatitei.
- Criterii de diagnostic pentru CAD .
 - Acestea sunt: glicemia >250 mg/dL, pH arterial <7,3, bicarbonatul seric <15 mEq/L și grad moderat de cetonemie și/sau cetonurie.

- Decalajul anionic de $> 12 \text{ mEq/L}$ este de obicei prezent la pacienții cu DKA.
- Evaluarea cetonuriei și cetonemiei este de obicei efectuată prin testul nitroprusiatului, care oferă o analiză semicantitativă a nivelurilor de acetoacetat și acetonă. Acest test subestimează severitatea cetoacidozei, deoarece nu recunoaște prezența acidului [3-hidroxiubutiric, principalul cetoacid în DKA, iar acetoacetatul poate să nu fie crescut decât mai târziu în cursul bolii.

management

- Pacientul trebuie gestionat cu ajutorul unei foi de flux care subliniază cantitățile și timpul de insulină și lichide, semnele vitale, cantitatea de urină și substanțele chimice ale sângelui, inclusiv glucoză, sodiu, potasiu, bicarbonat, uree și cetone.
- Înlocuirea lichidului.
 - Deficitul obișnuit de lichid în CAD este de 3-5 L. Ar trebui înlocuit intravenos. Unul până la doi litri de soluție salină izotonică trebuie administrați rapid intravenos la internare în decurs de o oră. Cantitățile suplimentare sunt determinate de cantitatea de urină și de evaluarea clinică a stării lichidului. În general, se administrează suplimentar 1-2 litri în următoarele 2 ore.
 - Treceți la 0,45% clorură de sodiu după un bolus inițial dacă sodiul seric este ridicat sau normal.
 - Când glicemia scade la mai puțin de 250 mg/dL, trebuie administrată soluție salină de glucoză 5% pentru a preveni edemul cerebral și a controla cetogeneza (deoarece dextroza 5% permite administrarea continuă a insulinei necesare pentru a opri formarea corpului cetonice).
 - Dacă glicemia scade sub 150 mg/dL în ciuda administrării de 5% dextroză-soluție salină, ar trebui să se inițieze 10% dextroză în loc să se reducă doza de insulină.
- Insulină.
 - Insulina începe în general la aproximativ o oră după începerea înlocuirii lichidelor intravenoase.
 - CAD trebuie tratată cu insulină obișnuită, de preferință intravenoasă, poate fi și intramuscular, dar niciodată subcutanat. Un obiectiv rezonabil este menținerea nivelului de glucoză din plasmă în jurul valorii de 200 mg/dL.
 - Majoritatea pacienților pot fi tratați prin scheme de insulină cu „doze mici” în care 8-10 unități de insulină obișnuită sunt perfuzate intravenos în fiecare oră. În prezent, nu este recomandată o doză de amorsare în bolus. Majoritatea pacienților răspund la acest program, dar unii nu pot, probabil din cauza rezistenței la insulină. Ele sunt identificate prin persistența acidozei în ciuda mai multor ore de tratament. Pentru ei, ar trebui administrate cantități mai mari de insulină.
 - La pacienții cu diabet zaharat stabilit, insulina subcutanată cu acțiune prelungită (de exemplu insulina glargin, detemir sau ultralente) trebuie inițiată la doza care a fost utilizată înainte de manifestarea CAD.
- Înlocuirea potasiului.
 - Nivelul inițial de potasiu este adesea ridicat în ciuda unui deficit corporal total din cauza acidozei severe. Odată cu inițierea terapiei, inversarea acidozei și acțiunea insulinei provoacă o schimbare a K^+ în spațiul intracelular. Acest lucru durează de obicei 3-4 ore, când nivelurile de potasiu plasmatic scad. Suplimentarea cu potasiu ar trebui să înceapă în această etapă.
 - Dacă valoarea potasiului la admitere este normală sau scăzută, potasiul trebuie administrat precoce, pentru a preveni hipokaliemia care poate predispute la aritmii cardiace. În hipokaliemia severă, insulina este începută numai după ce înlocuirea potasiului este în curs.
 - Având în vedere epuizarea fosfatului, potasiul trebuie administrat inițial ca sare de fosfat, mai degrabă decât ca clorură de potasiu, dacă fosfatul inițial este sub 1 mg/dL.
- Terapia cu bicarbonat.
 - Acest lucru este indicat numai la pacienții cu acidoză severă ($\text{pH} \leq 7,0$), mai ales dacă este prezentă hipotensiune arterială sau comă. Bicarbonatul trebuie administrat sub formă de perfuzie izotonic de bicarbonat de sodiu (1,4%, adică 10 ml de bicarbonat de sodiu 7,5% se diluează cu 50 ml de dextroză 5% sau soluție salină normală). Perfuzia trebuie oprită când pH-ul atinge 7,2.
- Prevenirea edemului cerebral include evitarea hidratării excesive și reducerea rapidă a osmolarității plasmatice, scăderea treptată a glucozei serice și menținerea glucozei serice între 250 și 300 mg/dL până când osmolaritatea serică este normalizată și starea mentală este îmbunătățită. Infuzia de manitol și ventilația mecanică sunt sugerate pentru tratamentul edemului cerebral.
- Inițierea hrănirii orale când greața și durerile abdominale scad. Administrați o doză de insulină obișnuită subcutanat înainte de a opri administrarea de insulină intravenoasă.

Prognoză

- Cauzele majore de deces în DKA sunt infarctul miocardic și infecția, în special pneumonia și edemul cerebral la copii.
- Semnele de prognostic slab la internare includ hipotensiune arterială, azotemie, comă profundă și boli asociate.

Q. Prezența pe scurt factorii precipitanți, caracteristicile clinice, constatările de laborator și managementul stării hiperosmolare hiperglicemice (HHS).

Q. Descrieți coma diabetică hiperosmolară non-cetotică.

- Termenii „comă hiperosmolară non-cetotică hiperglicemică”, „comă diabetică hiperosmolară non-cetotică” și „stare hiperosmolară hiperosmolară non-cetotică hiperglicemică” au fost înlocuiți cu termenul stare hiperosmolară hiperglicemică (HHS), deoarece coma poate să nu fie prezentă în toate cazurile și gradul variabil de cetoză poate fi prezent în funcție de metoda nitropului.
- De obicei, o complicație a diabetului de tip 2.
- Acesta este un sindrom caracterizat prin deshidratare extremă rezultată dintr-o diureză hiperglicemică susținută în circumstanțe în care pacientul nu poate bea suficientă apă. Semnul biochimic al sindromului este hiperglicemia extremă în absența unei cetoacidoze semnificative.
- Sindromul are o rată de mortalitate ridicată de peste 50%.

Factori precipitanți

- Infecții.
- Accidente cerebrovasculare.
- Dializa peritoneală și hemodializa.
- Hrănire prin tub cu formule bogate în proteine.
- Nutriția parenterală.
- Agenți osmotici precum manitolul.
- Steroizi, agenți imunosupresori, fenitoină și diuretice.

Caracteristici clinice

- Debutul este de obicei mai insidios în comparație cu DKA.
- Semne de epuizare a volumului și deshidratare extremă sunt prezente invariabil.
- Manifestările sistemului nervos central includ alterarea nivelului de conștiință variind de la senzorial tulbure până la comă, convulsii (uneori de tip jacksonian) și hemiplegie tranzitorie.
- Infecțiile, în special pneumonia și sepsisul gram-negativ sunt foarte frecvente.
- Sângerarea și pancreatita acută pot însoți boala.

Constatări de laborator

- Glicemia plasmatică este semnificativ crescută, de obicei în jurul valorii de 1000 mg/dL (interval 600-2400 mg/dL).
- Osmolalitatea serică este semnificativ crescută.
- Azotemie prerenală cu creșterea BUN și a creatininei.
- Este prezentă o acidoză metabolică ușoară cu scădere marginală a bicarbonatului plasmatic (aproximativ 20 mmol/L). Scăderea marcată a bicarbonatului plasmatic (< 10 mmol/L) indică acidoză lactică.
- Criteriile de diagnostic pentru HHS includ glucoza plasmatică mai mare de 600 mg/dL, osmolalitate mai mare de 330 mOsm/kg și absența cetoacidozei severe. pH-ul sângelui este de obicei mai mare de 7,3 cu bicarbonatul mai mare de 18 mEq/L. Aproximativ 50% dintre pacienții cu HHS au o acidoză metabolică cu decalaj anionic crescut ca urmare a cetoacidozei concomitente și a nivelurilor crescute de lactat.

management

- Înlocuirea lichidului. Deficitul mediu de lichid este de aproximativ 10 L care trebuie corectat intravenos. Inițial, 2-3 L de soluție salină izotonică (0,9%) trebuie administrate timp de 1-2 ore. Ulterior, trebuie utilizată soluție salină de jumătate de putere (0,45%). Odată ce glucoza plasmatică se apropie de 300 mg/dL, trebuie utilizată soluție salină de dextroză 5%.
- Insulină. Insulina obișnuită trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în doză mică, ca în cazul DKA. Ar trebui început după administrarea inițială a bolusului salin. Scopul este de a menține glicemia în jurul valorii de 200 mg/dL. Reducerile rapide ale nivelurilor de glucoză sunt nedorite, deoarece aceasta poate duce la schimbări mari ale stării apei și a sodiului, care rezultă din modificări rapide ale osmolalității serului.
- Suplimentarea cu potasiu este necesară precoce, ca și pentru DKA.
- Acidoza lactică trebuie tratată cu bicarbonat de sodiu intravenos.
- Infecțiile trebuie tratate cu antibiotice.
- Trebuie administrate anticoagulate pentru a preveni tromboza.

Î. Cum veți diferenția între cetoacidoza diabetică (DKA) și starea hiperosmolară hiperglicemică (HHS)?

Caracteristici clinice și de laborator

Caracteristici	DKA	HHS
• Tipul de diabet	Tip 1 sau 2	Tip 2
• Evoluție	Peste ore	Peste zile
• Miros de acetone pe respirație	Da	Nu
• Respirația lui Kussmaul	Da	Nu
• Durere/sensibilitate abdominală	Da	Nu
• Glicemia	>250 mg/dL	>600 mg/dL
• Sodiu seric	Normal sau scăzut	De obicei ridicat
• Cetone din sânge/urină	++++	Negativ sau urmă
• pH-ul sângelui	<7.3	>7.3
• Bicarbonat seric	<18 mEq/L	>18 mEq/L
• Osmolalitate serică	Variabilă	>330 mOsm/kg
• Mortalitatea	5-10%	20-30%

Q. Discutați patogenza, caracteristicile clinice și managementul hipoglicemiei.

- Hipoglicemia este o complicație periculoasă și, pe termen scurt, mai gravă decât hiperglicemia. Hipoglicemia prelungită poate provoca leziuni permanente ale creierului. Hipoglicemia complică frecvent terapia cu insulină și medicamente antidiabetice orale. Mai rar, hipoglicemia apare la subiecții non-diabetici (din cauza unor medicamente precum pentamidină, didanozină, agenți antidiabetici orali; intoxicație cu alcool; tumori secretoare de insulină - insulinom; bypass gastric).

Patogenza

- Protecția împotriva hipoglicemiei este asigurată în mod normal prin două mecanisme, pe măsură ce concentrația de glucoză plasmatică scade:
 - Oprirea eliberării insulinei.
 - Secreția de hormoni contrareglatori.
- Cei patru hormoni contrareglatori sunt glucagonul, catecolaminele (adrenalina și noradrenalina), cortizolul și GH. Ele contracarează hipoglicemia prin creșterea producției hepatice de glucoză și scăderea utilizării glucozei de către țesuturile non-hepatice. Glucagonul este principalul hormon de contrareglare, în timp ce catecolaminele servesc ca principală rezervă. Cortizolul și GH nu funcționează acut, dar intră în joc cu hipoglicemia susținută.
- Pacienții diabetici sunt vulnerabili la hipoglicemie din două motive:
 - Exces de insulină.
 - Eșecul contrareglementării. În stadiile incipiente, pacienții cu DZ de tip 1 își pierd capacitatea de a crește eliberarea de glucagon ca răspuns la hipoglicemie. Mulți pacienți, ulterior, își pierd și capacitatea de a elibera catecolamine ca răspuns la hipoglicemie, ca urmare a neuropatiei autonome diabetice.

Caracteristici clinice

- Hipoglicemia urmează de obicei după o masă pierdută, prea multă insulină sau exerciții fizice neașteptate.
- Simptomele datorate hipoglicemiei apar de obicei cu un nivel al glucozei plasmatice de 60 mg/dL la persoanele nediabetice.
- Pacienții diabetici slab controlați dezvoltă simptome la niveluri mai mari (80 mg/dL), în timp ce pacienții diabetici bine controlați dezvoltă simptome la niveluri mai scăzute.
- Simptomele hipoglicemiei se împart în două categorii principale:
 - Simptomele adrenergice induse de secreția excesivă de adrenalină includ transpirație, tremor, tahicardie, anxietate și foame.
 - Disfuncția sistemului nervos central provoacă amețeli, cefalee, încrețșarea vederii, tocirea

acuității mentale, pierderea abilităților motorii fine, confuzie, comportament anormal, convulsii și pierderea conștienței.

- Când hipoglicemia este cu debut rapid (de exemplu, reacții la insulină), predomină simptomele adrenergice. Când hipoglicemia este de debut gradual, predomină manifestările sistemului nervos central.
- La diabeticii cu vechime îndelungată, simptomele adrenergice pot să nu se manifeste din cauza neuropatiei severe. În consecință, pot predomina manifestările sistemului nervos central.

- Indicațiile episoadelor de hipoglicemie în timpul zilei sunt transpirația, nervozitatea, tremorul și foamea.
- Indicațiile episoadelor de hipoglicemie nocturnă în timpul somnului includ transpirații nocturne, vise neplăcute și dureri de cap dimineața devreme. Frecvent, hipoglicemia nocturnă este asimptomatică.
- Hipoglicemia datorată supradozajului cu insulină nemodificată apare în momentul în care insulina are efectul maxim. Cu regimul standard de două ori pe zi, este probabil să apară dimineața târziu sau seara devreme.
- Hipoglicemia cauzată de excesul de insulină depozitată înainte de micul dejun apare de obicei după-amiaza târziu. Depot-insulina administrată înainte de masa de seară provoacă hipoglicemie în timpul nopții și la primele ore ale dimineții.
- Hipoglicemia care apare cu sulfonilureele cu acțiune prelungită poate fi prelungită, refractară și periculoasă.

management

- Carbohidrați orali: Dacă hipoglicemia este recunoscută precoce, aceasta poate fi corectată prin ingestia de carbohidrați, de preferință într-o formă ușor de absorbit.
- Dextroză intravenoasă: Aceasta este indicată în hipoglicemia gravă, când funcția mentală este afectată și este anticipată hipoglicemie prelungită (de exemplu, cu insulină-depot și sulfoniluree orale, cum ar fi clorpropamida). Se administrează inițial 50 ml de dextroză 50%, urmată de perfuzie cu dextroză 5-10%. Carbohidrații trebuie administrați pe cale orală de îndată ce pacientul este capabil să mănânce.
- Glucagon: Hipoglicemia severă poate fi tratată cu glucagon 1 mg subcutanat sau intramuscular și repetată dacă este necesar după 10 minute. Glucagonul acționează prin stimularea glicogenolizei hepatice. Este posibil să nu fie eficient în hipoglicemia severă și prelungită din cauza insulinelor depozitate. Nu trebuie utilizat pentru tratarea hipoglicemiei induse de medicamente antidiabetice orale.
- Octreotida este eficientă pentru pacienții care dezvoltă hipoglicemie recurentă după perfuzia cu dextroză.
- Alte măsuri: Acestea vizează prevenirea recidivei. Acestea includ ajustări ale dozei de medicamente hipoglicemice orale, modificarea momentului de injectare cu insulină, ajustări ale dietei și activității fizice etc.

Î. Descrieți fenomenul Somagyi și fenomenul zorilor.

Fenomenul Somagyi

- Fenomenul Somagyi (hiperglicemie post-hipoglicemică) se referă la hiperglicemia de rebound în urma unei episoade de hipoglicemie, datorată eliberării hormonale contrareglatoare. Hiperglicemia de rebound se manifestă ca hiperglicemie a jeun matinal, ca răspuns la hipoglicemia nocturnă nerecunoscută.
- Semnificația fenomenului Somagyi este că corectarea hiperglicemiei matinale depinde de reducerea și nu de creșterea dozei de seară de insulină cu acțiune intermediară.

Indicii despre prezența fenomenului Somagyi

- Tabloul clinic clasic este unul de înrăutățire a controlului diabetic în prezența dozelor crescânde de insulină și se manifestă în special prin hiperglicemie a jeun.
- Foamea excesivă și creșterea în greutate apar în contextul agravării hiperglicemiei.
- Semne clinice subtile de hipoglicemie nocturnă, cum ar fi transpirație nocturnă ușoară, dureri de cap matinale și hipotermie.
- Fluctuații largi ale glucozei plasmatică și ale glucozei din urină care apar pe intervale scurte de timp și nu sunt legate de mese.
- Fenomenul Somagyi poate fi confirmat prin documentarea hipoglicemiei la ora 3 dimineața și a hiperglicemiei dimineața (starea de post).
- Criteriul suprem pentru diagnosticul fenomenului Somagyi este îmbunătățirea controlului diabetic după o scădere a dozei de insulină.

Fenomenul Zorilor

- Acest fenomen este strâns legat de fenomenul Somagyi prin faptul că există hiperglicemie a jeun, dar nu hipoglicemie în timpul nopții.
- Se crede că mecanismul fenomenului zorilor este creșterea nocturnă a eliberării de GH sau clearance-ul crescut al insulinei dimineața.
- Fenomenul zorilor poate fi confirmat și diferențiat de fenomenul Somagyi prin documentarea hiperglicemiei la ora 3 dimineața (starea de post).
- Semnificația fenomenului zorilor este că corectarea hiperglicemiei de jeun depinde de creșterea și nu de scădere a insulinei.

Q. Enumerați diferențele de comă datorate hipoglicemiei și cetoacidozei în DZ de tip 1.

Caracteristic	Comă hipoglicemică	Comă cu cetoză
• Istorie	Fara mancare; prea multă insulină; exercițiu unacus tomed	Prea puțină sau deloc insulină; o infecție; tulburări digestive
• Debut	În stare bună anterioară de sănătate; legat de ultima injecție de insulină	Starea de sănătate de câteva zile
• Simptome	De hipoglicemie	De glicozurie și deshidratare; dureri abdominale și vărsături
• Semne	Pielea și limba umede Puls plin Tensiune arterială normală sau crescută Respirație superficială sau normală Reflexe rapide	Pielea și limba uscate Puls slab Tensiune arterială scăzută Respirația lui Kussmaul; miros de acetonă
• Urină	Fara cetonurie Fara glicozurie	cetonurie Glicozurie
• Sânge	Hipoglicemie Bicarbonat plasmatic normal	Hiperglicemie Bicarbonat de plasmă redus

Î. Cum apare acidoza lactică la un pacient diabetic? Prezentați pe scurt cadrul clinic, manifestările, diagnosticul și managementul acidozei lactice.

- Acidoza lactică apare atunci când acidul lactic este produs la viteze accelerate din cauza metabolismului anaerob în mușchii scheletici și alte țesuturi. La un diabetic apare de obicei ca o complicație a tratamentului cu biguanide, de obicei cu fenformină (nu este disponibilă acum) și rar cu metformină. Aceste medicamente inhibă gluconeogeneza hepatică din lactat, piruvat și alanină.
- Manifestările clinice includ greață, vărsături, neliniște, respirația lui Kussmaul și alterarea nivelului de conștiență variind de la stupoare la comă.
- Diagnosticul este confirmat de un pH arterial scăzut ($<7,2$), creșterea decalajului anionic, scăderea bicarbonatului plasmatic și o concentrație mare ($>5,0$ mmol/L) de acid lactic în sânge.
- Acidoza lactică trebuie tratată cu bicarbonat de sodiu intravenos pentru a ridica pH-ul plasmatic la peste 7,0. De asemenea, sunt necesare insulină și glucoză intravenoase.

Î. Care sunt complicațiile cardiovasculare ale diabetului?

- Principalele complicații cardiovasculare ale diabetului zaharat sunt ateroscleroza accelerată și adezivitatea crescută a trombocitelor, posibil datorită creșterii tromboxanului A₂ . sinteza si scaderea sintezei prostacilinei.
- Leziunile aterosclerotice se pot manifesta în mai multe moduri:
 - Claudicație intermitentă, cangrenă și impotență.
 - Boala coronariană care duce la boli cardiace ischemice, în special infarcte miocardice silențioase.
 - Accidente cerebrovasculare.
- Un alt efect este dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice, care este posibil legată de efectele directe ale diabetului asupra miocardului. Nu se datorează hipertensiunii arteriale, bolilor coronariene sau oricărei alte boli cardiace cunoscute. Pacientul poate avea disfuncție diastolică, disfuncție sistolică sau ambele.

Î. Care sunt etapele dezvoltării nefropatiei diabetice?**Î. Descrieți leziunile Kimmelstiel-Wilson.**

- Nefropatia diabetică este o cauză principală de deces și invaliditate în diabet. Este mai frecventă în DM de tip 1 decât în DM de tip 2.

Patologie

- Nefropatia diabetică implică două modele patologice distincte care pot sau nu coexista.

- În forma difuză care este mai frecventă, există lărgirea membranei bazale glomerulare împreună cu îngroșarea mezangială generalizată.
- În forma nodulară, la periferia smocurilor glomerulare se depun acumulări mari de material PAS pozitiv, leziunea Kimmelstiel-Wilson.
- În plus, poate exista hialinizare a arteriolelor aferente și eferente, „picături” în capsula Bowman, capace de fibrină și ocluzia glomerulilor. Depunerea albuminei și a altor proteine are loc atât în glomeruli, cât și în tubuli.

Caracteristici clinice

- Stadiul cel mai incipient este caracterizat prin nefromegalie (mărirea rinichilor) și „hiperfuncție” sau „hiperfiltrare” (adică filtrare glomerulară crescută).
- Următoarea etapă se caracterizează prin microproteinurie (micro-albuminurie) cu excreția urinară a albuminei în intervalul 30-300 mg/zi. Persoanele normale excretă mai puțin de 30 mg/zi. În acest stadiu boala este probabil reversibilă. Microalbuminuria este, de asemenea, un marker bine stabilit al riscului crescut de boli cardiovasculare. Datorită duratei lungi a metabolismului anormal al glucozei, care precedă adesea diagnosticul, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au mai multe șanse de a avea microalbuminurie (sau nefropatie evidentă) la diagnostic. Astfel, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ar trebui să fie examinați în momentul diagnosticării pentru prezența microalbuminuriei.
- Următoarea etapă se caracterizează prin macroproteinurie (macro-albuminurie) cu excreția urinară de albumină mai mare de 300 mg/zi. Din această etapă, boala este ireversibilă și are loc o scădere constantă a ratei de filtrare glomerulară cu o rată de aproximativ 1 mL/minut/lună. Stadiul macroproteinuriei poate progresa pentru a include toate caracteristicile clasice ale sindromului nefrotic.
- Odată cu progresia ulterioară, se dezvoltă azotemia și progresia către insuficiență renală și uremie este inevitabilă.

Diagnosticul de microalbuminurie.

- Screening-ul pentru microalbuminurie poate fi realizat într-o varietate de moduri.
 - Măsurarea raportului albumină-creatinină pe un test de urină spot. Acest lucru se obține cel mai ușor, iar erorile de colectare apar mai puțin frecvent. Un raport de mai mult de 30 mg albumin/g creatinina este considerat crescut la un test de urina spot.
 - Albumina dintr-o colectare de urină de 24 de ore (albumina urinară > 30 mg/24 de ore este diagnostic).
- Creșterile tranzitorii ale microalbuminuriei pot fi cauzate de exerciții fizice, infecții ale tractului urinar, hiperglicemie, boli febrile, hipertensiune arterială severă sau insuficiență cardiacă.

management

- Opreți fumatul și controlează dislipidemia.
- Controlul meticulos al diabetului poate inversa microproteinuria la unii pacienți.
- În plus, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot întârzia progresia nefropatiei în acest stadiu.
- Controlul agresiv al hipertensiunii arteriale este obligatoriu deoarece hipertensiunea arterială poate accelera nefropatia.
 - Tensiunea arterială trebuie scăzută la mai puțin de 140/90 mmHg.
 - Inhibitorii ECA și blocații receptorilor de angiotensină s-au dovedit benefice la pacienții cu boală renală diabetică și sunt considerate terapie preferată la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet. Acești agenți pot fi utilizați dacă creatinina este mai mică de 3 mg/dL.
 - Inhibitorul de aldosteron atunci când este adăugat la un inhibitor ECA transmite o scădere semnificativă a proteinuriei, deși aceasta este asociată cu un risc crescut de hiperkaliemie,
 - Alți agenți care pot fi utilizați includ diuretice tiazidice, blocante ale canalelor de calciu, P-blocante și a-blocante.
- Dietele cu conținut scăzut de proteine (0,8 g/kg/zi) pot fi benefice, deoarece există unele dovezi care sugerează că dietele bogate în proteine pot accelera glomeruloscleroza.
- Odată atinsă faza azotaemică, tratamentul este similar cu alte forme de insuficiență renală cronică.

Q. Discutați pe scurt despre retinopatia diabetică.

- O scădere cu 1% a hemoglobinei glicate echivalează cu un risc scăzut de retinopatie cu 40%.
- Pubertatea și sarcina sunt factori de risc pentru retinopatia diabetică la persoanele cu diabet de tip 1.
- Mecanismele patogenetice implicate includ acumularea de sorbitol și produșii finali de glicare avansată, stresul oxidativ, activarea proteinei kinazei C, inflamația și reglarea crescută a sistemului renină-angiotensină și a factorului de creștere endotelial vascular.
- Leziunile retinopatie sunt împărțite în două mari categorii, simple (de fond sau neproliferative) și proliferative.

Leziuni ale retinopatiei diabetice

Simpleu (fond)	Proliferativ
<ul style="list-style-type: none"> • Creșterea permeabilității capilare • Închidere și dilatare capilară • Microanevrisme • Șunturi arteriovenoase • Vene dilatate • Hemoragii (punct și blot) • Pete de vată • Exsudate dure 	<ul style="list-style-type: none"> • Vase noi • Cicatrice (retinită proliferantă) • Hemoragia vitroasă • Dezlipirea retinei

- Tratamentul implică un control strict al diabetului și hipertensiunii arteriale.
- Retinopatia diabetică este tratată prin fotocoagulare.
- Vitrectomia pars plana este utilizată pentru tratamentul hemoragiei vitroase nerezolvabile și dezlipirea retinei.

Q. Discutați clasificarea, manifestările clinice și managementul neuropatiei diabetice.

Clasificare

Polineuropatie distală simetrică	Neuropatie asimetrică
<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia senzoriomotoră simetrică distală • Neuropatie autonomă dureroasă • Neuropatie distală dureroasă cu scădere în greutate (11 cașexie diabetică) • Nevrita cu insulină • Polineuropatie după cetoacidoză • Polineuropatie cu afectare a glucozei • Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică cu diabet zaharat 	<ul style="list-style-type: none"> • Mononeuropatia craniană și mononeuropatia multiplex • Mononeuropatia periferică și mononeuropatia multiplex <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatie mediană la încheietura mâinii • Neuropatie ulnară la cot • Neuropatie peroneală la nivelul capului fibular • Radiculoplexoneuropatii <ul style="list-style-type: none"> • Lombosacral • toracic • Cervical • Sindroame neuromusculare (de exemplu, amitrofie diabetică)
Neuropatie autonomă	

- Neuropatiile simetrice se datorează anomaliilor „metabolice” ale neuronilor celulelor Schwann, în timp ce neuropatiile asimetrice se datorează ocluziei vasculare și ischemiei.

Polineuropatia senzoriomotoră simetrică distală

- Această formă de neuropatie diabetică poate fi împărțită în două tipuri:
 - O formă relativ asimptomatică difuză, distală, care apare de obicei la extremitățile inferioare cu distribuție de tip ciorapi. Există senzație de amorțeală, furnicături sau ace și ace, adesea mai rău noaptea. Acest tip este în general progresiv și ireversibil.
 - O formă dureroasă care se prezintă cu senzație de arsură sau durere surdă sau durere chinuitoare, lancinantă. Durerea este adesea mai accentuată noaptea și parțial ameliorată prin mișcare. Hiperestezia poate fi marcată.
- Constatările fizice timpurii caracteristice în ambele forme sunt pierderea simțului vibrațiilor și reflexele profunde ale tendonului (în special smucitura gleznei). Odată cu progresia, pot apărea alte senzații precum poziția articulației, atingerea, durerea și temperatura, ducând ulterior la slăbiciune și pierderea mușchilor.

Neuropatie asimetrică

- Mononeuropatiile diabetice ale nervilor cranieni implică de obicei nervul cranian III, VI sau IV în ordinea frecvenței. Implicarea celui de-al treilea nerv este, în mod caracteristic, care protejează pupilele.
- Mononeuropatiile ale nervilor periferici se manifestă ca sindrom de tunel carpian, căderea piciorului sau a încheieturii mâinii.
- Radiculopatia este un sindrom senzorial în care apar disestezii și hiperestezie dureroasă în distribuția anatomică a unui sau mai multor nervi spinali.

- Amiotrofia diabetică (neuropatia diabetică proximală) se caracterizează prin atrofie și slăbiciune a mușchilor coapsei (în special cvadriceps) și a centurii pelvine. Acest lucru poate fi asociat cu anorexie și depresie.

Neuropatia autonomă

- Denervarea sistemelor simpatic și parasimpatic duce la pierderea conștientizării hipoglicemiei.
- Manifestările comune ale neuropatiei autonome în diabet sunt prezentate în casetă.

Manifestări ale neuropatiei autonome diabetice

• Cardiovasculare	Hipotensiune arterială posturală, tahicardie în repaus, absența aritmiei sinusale, răspuns Valsalva anormal, moarte subită cardiacă
• Gastrointestinale	Dismotilitate esofagiană, disfagie, gastropareză, diaree nocturnă și postprandială, constipație, incontinență anală
• Genito-urinar	Vezicopatie, incontinență, impotență, ejaculare retrogradă
• Secretomotor	Transpirații gustative, transpirații nocturne fără hipoglicemie, anhidroză
• Vasomotor	Edem dependent de pedală
• Pupilară	Scăderea mărimii pupilei, rezistență la midriatică

Diagnostic

- Examinare clinică, inclusiv evaluarea puterii musculare, senzațiile de înțepătură, poziția articulației, atingerea și temperatura. Testul de vibrație ar trebui să fie făcut cu diapazon de 128 Hz.
- Teste funcționale autonome bazate pe răspunsul tensiunii arteriale și al ritmului cardiac la o serie de manevre.
- Studii ale conducerii nervoase.
 - Studiile de conducere a nervilor motori, a răspunsului F și a conducerii nervoase senzoriale sunt metode importante de documentare și urmărire a funcțiilor nervoase.
 - Studiile de conducere a nervilor motori sunt afectate într-un subgrup mic (neuropatii cu fibre mari).
 - Neuropatiile prin capture au ca rezultat modificări unilaterale ale vitezei de conducere nervoasă (NCV), în special în segmentul prins al nervului.
 - Cea mai frecventă anomalie este reducerea amplitudinii potențialelor de acțiune motorii sau senzoriale din cauza axonopatiei.
 - Încetinirea pronunțată a NCV sugerează neuropatie demielinizantă, care este rareori asociată cu diabetul; prin urmare, încetinirea pronunțată a NCV la un pacient diabetic ar trebui să determine investigații pentru un diagnostic alternativ.

management

- Mononeuropatiile și radiculopatiile sunt de obicei autolimitante și nu necesită nicio terapie specifică.
- Durerea neuropatiei diabetice poate fi tratată cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, fenitoină, carbamazepină, amitriptilină, imipramină, gabapentin sau pregabalina. Duloxetina, un inhibitor dublu al recaptării serotoninei și nici adrenalinei, s-a dovedit a fi utilizată în cazurile refractare.
- Diareea diabetică răspunde adesea la difenoxilat, loperamidă sau tetraciline.
- Hipotensiunea ortostatică răspunde adesea la dormit cu capul patului ridicat, evitarea asumării brusce a poziției verticale, ciorapi elastici pe lungime și consum crescut de sare. Rareori, fludrocortizonul este necesar.
- Gastropareză poate fi tratată cu mese mici frecvente și agenți procinetici.
- Disfuncția erectilă poate fi tratată cu consiliere psihologică, sildenafil, vardenafil, tadalafil, injecție cu prostaglandină E₂, dispozitiv sau proteză.

Tratament specific pentru neuropatia inversă

- Inhibitorii de aldolaze reductază (de exemplu epalrestat) reduc fluxul de glucoză prin căile poliolilor, inhibând acumularea de sorbitol și fructoză și prevenind reducerea potențialului redox. Cu toate acestea, utilizarea lor nu s-a dovedit a fi eficientă.
- Acidul α-lipoic este un cofactor natural al complexului de dehidrogenază și este un agent de modulare redox. S-a dovedit a fi eficient în ameliorarea neuropatiilor diabetice somatice și autonome.
- Carnitina poate fi utilă la unii pacienți.
- De asemenea, s-a demonstrat că metilcobalamina oferă un anumit beneficiu la pacienții cu neuropatie diabetică.

Î. Care sunt complicațiile dermatologice ale diabetului?

- Infecții ale pielii, cum ar fi carbunculi și furunculi.
- Ulcere diabetice (datorite neuropatiei periferice și ischemiei)

- Candidoza vaginală.
- Necrobioza lipoidica diabeticorum.
- Dermopatie diabetică (pete).
- Acanthosis nigrans.
- Xantomatoze secundare hiperlipoproteinemiei.
- La pacienții de tip 1, s-a observat pielea ceară strânsă, asemănătoare sclerodermiei, peste dorsul mâinilor, în combinație cu contracturi articulare.

Î. Ce este diabetul zaharat gestațional (GDM)? Cum o vei diagnostica?

Î. Discutați despre semnificația și managementul diabetului zaharat gestațional.

Q. Descrieți criteriile O'Sullivan pentru diagnosticul diabetului zaharat gestațional.

Q. Descrieți criteriile Carpenter și Coustan pentru diagnosticul diabetului zaharat gestațional.

- Diabetul zaharat gestațional (GDM) este definit ca orice grad de intoleranță la glucoză care debutează sau este recunoscut pentru prima dată în timpul sarcinii. Definiția se aplică dacă insulina sau *numai* modificarea dietei este utilizată pentru tratament și dacă afecțiunea persistă sau nu după sarcină. Nu exclude posibilitatea ca intoleranța nerecunoscută la glucoză să fi fost antedatată sau începută concomitent cu sarcina.
- Cu toate acestea, recent s-a recomandat ca femeile cu risc înalt care s-au dovedit a avea diabet la vizita lor prenatală inițială, folosind criterii standard, să primească un diagnostic de diabet evident, nu gestațional. În plus, femeile cu GDM ar trebui să fie testate pentru diabet la 6-12 săptămâni postpartum.
- Importanța diagnosticului corect poate fi apreciată deoarece GDM este cunoscut că provoacă pierderi fetale crescute (risc de două până la trei ori mai mare decât populația generală) și malformații congenitale precum macrosomia fetală.
- În plus, femeile cu GDM prezintă un risc crescut de a dezvolta diabet după sarcină.
- Descendenții femelelor cu GDM prezintă un risc crescut de obezitate și diabet.
- Diagnosticul GDM se bazează pe un test oral de toleranță la glucoză (OGTT) efectuat la 24-28 săptămâni de gestație la femeile cu risc moderat până la ridicat. Nu este necesar la femeile cu risc scăzut de GDM, care este definit ca prezența tuturor celor de mai jos.

- Vârsta <25 ani
- Greutate normală înainte de sarcină
- Membru al unui grup etnic cu o prevalență scăzută a diabetului zaharat
- Nu se cunoaște diabet la rudele de gradul I
- Nu există antecedente de toleranță anormală la glucoză
- Fără istoric de rezultat obstetrical slab

- Se recomandă în prezent 100 g OGTT. Se recomandă o încărcătură de glucoză mai mare decât cea obișnuită (75 g), deoarece există o creștere a turnover-ului de glucoză în starea gravidă. Sute de grame de glucoză se dizolvă în 300-400 ml de apă și se consumă timp de 5 minute.
- Primele criterii pentru diagnosticarea GDM au fost date de O'Sullivan și s-au bazat pe nivelurile de glucoză din sângele întreg. Cu toate acestea, deoarece nivelurile de glucoză pot varia în sângele integral datorită absorbției de celule roșii din sânge, Carpenter și Coustan au dat noi valori bazate pe nivelurile de glucoză din plasmă.

Criterii de diagnosticare a GDM

Timp (oră)	Limita superioară a valorilor normale (mg/dL)	
	Sânge integral (O'Sullivan)	Plasma (Carpenter & Coustan)
• 0 (post)	85	95
• 1	160	180
• 2	140	155
• 3	125	140

(Două sau mai multe dintre aceste valori trebuie să fie anormale).

- management. Antidiabeticele orale sunt contraindicate în GDM. Aceste gravide diabetice ar trebui tratate metodic cu insulină.

Î. Dă o scurtă descriere a sindromului metabolic.

Q. Discutați pe scurt diagnosticul clinic, riscurile și tratamentul sindromului de rezistență la insulină (sindromul X).

- Sindromul metabolic (cunoscut anterior ca sindrom X sau sindrom de rezistență la insulină) se referă la gruparea factorilor de risc pentru diabetul zaharat cardiovascular și de tip 2 și include obezitatea abdominală, hiperglicemia, dislipidemia (TG mari, HDL scăzut) și tensiune arterială crescută.
- Relevanța clinică a sindromului metabolic este că identifică persoanele care prezintă un risc crescut pe termen lung de boli cardiovasculare și diabet de tip 2, oferind astfel o oportunitate pentru intervenții preventive în stilul de viață.
- Defectul de bază al acestui sindrom este rezistența la insulină.
 - Definit ca incapacitatea insulinei de a produce numeroasele sale acțiuni, în ciuda secreției nedeteriorate din (3 celule.
 - Cu excepția câtorva cazuri rare care implică anticorpi împotriva receptorului de insulină sau mutații în gena receptorului de insulină, rezistența la insulină a sindromului metabolic rezultă din deteriorări ale evenimentelor celulare distale de interacțiunea dintre insulină și receptorul său de suprafață.
 - Anomaliile metabolice rezultă din interacțiunea dintre efectele rezistenței la insulină localizate în principal în mușchi și țesutul adipos și impactul advers al hiperinsulinemiei compensatorii asupra țesuturilor care rămân în mod normal sensibile la insulină.

Diagnosticul clinic

- Prezența a cel puțin trei dintre următoarele:
 - Obezitate abdominală (circumferința taliei >80 cm la femei și >90 cm la bărbați).
 - niveluri crescute de TG (>150 mg/dL).
 - nivel redus de HDL-colesterol (<40 mg/dL la bărbați și <50 mg/dL la femei).
 - tensiune arterială crescută (sistolice >130 mmHg sau diastolică >85 mmHg).
 - nivel crescut al glucozei plasmatice a jeun, adică scăderea glicemiei a jeun (100-125 mg/dL).
- Persoanele care primesc tratament medical pentru dislipidemie sau hipertensiune arterială, precum și cele cu hipertensiune arterială sistolică sau diastolică izolată sunt incluse în criteriile de mai sus.

Riscuri asociate

- | | |
|-----------------------------|--|
| • Cardiovascular diseases | • Respirație tulburată de somn |
| • Type 2 diabetes mellitus | • Boala cronică de rinichi |
| • Polycystic ovary syndrome | • Disfuncția erectilă |
| • Non-alcoholic fatty liver | • Colangiocarcinom hepatocelular și intrahepatic |

Tratament

- În prezent, nu există dovezi solide care să arate că tratamentul rezistenței la insulină reduce mortalitatea și morbiditatea la acești pacienți. Cu toate acestea, tratamentul rezistenței la insulină implică modificări ale stilului de viață.
- Componentele terapiei includ:
 - Exerciții
 - Dieta hipocalorică.
 - Reducere în greutate.
 - Dieta bogată în fibre.
- Controlul diabetului, hipertensiunii arteriale și a anomaliilor lipidelor prin diferite medicamente.
- În absența diabetului, medicamentele hipoglicemizante (de exemplu metformină, acarboză) nu sunt recomandate pentru controlul rezistenței la insulină.

Î. Scrieți o scurtă notă despre lipodistrofie.

- Lipodistrofia presupune redistribuirea țesutului adipos. Lipoatrofia se referă la scăderea parțială sau completă a țesutului adipos. Termenii lipoatrofie și lipodistrofie sunt folosiți interschimbabil în practica clinică.

- Lipodistrofiile includ trei grupe principale: generalizate, parțiale (extensive, dar negeneralizate) și localizate (limitate la zone izolate).

Clasificarea lipodistrofiilor

Moștenit	Dobândit
<ul style="list-style-type: none"> • Lipodistrofie generalizată congenitală • Lipodistrofie parțială familială • Displazia mandibuloacrală 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipodistrofie generalizată dobândită • Lipodistrofie parțială dobândită • Lipodistrofia la pacienții infectați cu HIV • Lipodistrofie localizată <ul style="list-style-type: none"> • Medicamente (medicamente injectabile precum insulina, glucocorticoizii, metotrexatul) • Presiune, traumă • Paniculita • Idiopat

Constatări clinice în lipodistrofia generalizată

<ul style="list-style-type: none"> • Lipodistrofie • Boala metabolică • Rezistența la insulina • Hiperglicemie • Hipertigliceridemie • Acidoza lactică 	<ul style="list-style-type: none"> • Acanthosis nigricans • Boli hepatice (steatoza, ciroza) • Proteinurie • Hipertricoza, hirsutism, sindromul ovarian polichistic • Hipertrofie musculară • Retardare mintală
--	---

Tratament

- Dieta saracă în grăsimi.
- Tratamentul diabetului zaharat, hipertigliceridemiei.
- lipodistrofie generalizată congenitală sau generalizată dobândită. Nu este aprobat pentru tratamentul lipodistrofiei asociate HIV.

Lipodistrofie asociată HIV

- Lipoatrofie periferică, acumulare centrală de grăsime și lipomatoză.
- Legat de utilizarea inhibitorilor de protează și a inhibitorilor nucleozidici de revers transcriptază; poate (apare în tratament - și pacienți naivi).
- Pacienții afectați prezintă frecvent caracteristici metabolice asociate (de exemplu, HDL-colesterol redus, hipertigliceridemie, rezistență la insulină, diabet zaharat de tip 2 și acidoză lactică).
- De obicei, începe în primele 6-12 luni după începerea terapiei.
- Tiparele frecvent întâlnite de lipodistrofie includ.
 - Lipoatrofie generalizată sau localizată a feței, extremităților și feselor.
 - Lipohipertrofie cu depunere de grăsime generalizată sau locală care implică abdomenul, sânii și regiunile supraclaviculare și dorsocervicale (cocoașă de bivol).
 - Un model mixt cu adipozitate centrală și lipoatrofie periferică.
- Niciun tratament specific nu s-a dovedit a fi util, deși au fost încercate mai multe medicamente precum metforminul și pioglitazona. Se poate încerca trecerea de la un INRT (de exemplu, stavudină sau zidovudină) la un agent alternativ, cum ar fi abacavir sau tenofovir.

Q. Discuțați structura lipoproteinelor și transportul lor în organism.

Q. Discuțați hiperlipidemiile, cauzele și managementul acestora.

- Colesterolul și trigliceridele (TG) constituie particulele lipidice din organism. Aceste lipide sunt transportate în sânge în complexe cunoscute sub numele de lipoproteine.

- Lipoproteinele plasmatice sunt compuse dintr-un miez de TG și ester de colesterol, învăluit de un strat de suprafață de fosfolipide, colesterol neesterificat și proteine speciale numite apolipoproteine. Apolipoproteinele (apo), cum ar fi apoB, apoC și apoE, acoperă particulele de lipoproteine și îndeplinesc un număr de funcții, inclusiv transportul lipidelor în sânge și recunoașterea particulelor de lipoproteine de către enzimele care procesează sau elimină lipidele din particulele de lipoproteine.
- Cele cinci clase principale de lipoproteine sunt:
 - Chilomicronii.
 - Lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL).
 - Lipoproteine cu densitate intermediară (IDL).
 - Lipoproteine cu densitate joasă (LDL).
 - Lipoproteine de înaltă densitate (HDL).
- Lipoproteina(a) [Lp(a)] este o altă particulă de lipoproteină care în structură este foarte asemănătoare cu LDL cu adăugarea de apolipoproteină (a). Lp(a) leagă metabolismul lipidic cu coagularea sângelui și se crede că este atât aterogen, cât și trombogen.
- Particulele mici, dense de LDL, care conțin mai mult ester de colesterol, sunt considerate a fi mai aterogene decât particulele de LDL.

Transportul lipidelor în organism

- Există trei căi principale responsabile pentru generarea și transportul lipidelor în organism.

Calea lipidică exogenă (dietetică).

- După digestia și absorbția grăsimilor din dietă, TG și colesterolul sunt ambalate pentru a se forma . chilomicronii din celulele epiteliale ale intestinelor.
- Chilomicronii sunt cea mai mare lipoproteină și sunt bogate în TG.
- Ele sunt transportate în sânge către țesuturi precum mușchiul scheletic, grăsimea și ficatul.
- Lipoprotein lipaza (LPL) hidrolizează TG din chilomicroni în acizi grași liberi care sunt fie oxidați de celulele musculare pentru a genera energie, stocate în țesutul adipos, oxidați în ficat sau folosiți în sinteza hepatică a VLDL.

Calea endogenă

- Calea endogenă implică ficatul care sintetizează lipoproteine.
- TG-urile și esterul colesterolului sunt generate de ficat și împachetate în particule de VLDL și apoi eliberate în circulație.
- Componenta TG a VLDL este supusă hidrolizei prin LPL capilară pentru a furniza acizi grași țesutului adipos și muscular. Porțiunea de lipidă rămasă se numește lipoproteină cu densitate intermediară (IDL). IDL este apoi convertit în LDL prin - acțiunea enzimatică a lipazei hepatice sau este preluat de ficat prin intermediul receptorului LDL.
- Particulele LDL transportă cea mai mare parte a colesterolului din sânge, furnizând colesterol celulelor.
- Receptorii LDL din celulele periferice sau din ficat se leagă de LDL și îl elimină din sânge.
- Celulele periferice utilizează colesterolul LDL pentru structura membranei celulare și, de asemenea, pentru producerea de hormoni.
- LDL este o particulă de lipoproteină aterogenă.
- Concentrația plasmatică de LDL este reglată de:
 - Alterarea sintezei hidroxi-3-metilglutaril coenzimei A (HMG-CoA) reductazei care controlează rata de sinteză a colesterolului.
 - Suprimarea sintezei de noi receptori LDL în celule.

Transport invers al colesterolului

- Transportul invers al colesterolului se referă la procesul prin care colesterolul este îndepărtat din țesuturi și reîntors în ficat.
- HDL este lipoproteina cheie implicată în transportul invers al colesterolului. Este sintetizat și catabolizat în ficat și intestine.
- Facilitează transferul colesterolului din lipoproteinele aterogene și țesuturile periferice către ficat. O enzimă circulantă numită lecitin colesterol aciltransferaza promovează absorbția colesterolului liber de către HDL printr-o reacție numită esterificare.

Hiperlipidemie

- Hiperlipidemia se referă la o anomalie a profilului lipidic, cuprinzând o varietate de tulburări legate de creșterea colesterolului total, LDL sau TG sau, dimpotrivă, niveluri mai scăzute de HDL.

- Hiperlipidemia primară se referă la un defect genetic în metabolismul lipidelor ca cauză a problemei. De exemplu, hipercolesterolemia familială este o cauză a hiperlipidemiei primare. Se caracterizează printr-o mutație genetică, care are ca rezultat eliminarea redusă a LDL din circulație din cauza lipsei receptorilor LDL.
- Hiperlipidemia secundară se referă la hiperlipidemia secundară unei alte cauze decât defectul genetic.

Cauze

Hiperlipidemie primară (genetică) Hiperlipidemie secundară

- Dieta bogată în grăsimi saturate
 - Stilul de viață sedentar
 - Diabet zaharat
 - sindromul Cushing
 - Hipotiroidismul
 - Sindromul nefrotic
 - Consumul de alcool
 - Boala hepatică obstructivă
 - Medicamente (diuretice tiazidice, steroizi, estrogeni, inhibitori de protează)
-

Strategii de management

- Profilul lipidic al unei persoane este întotdeauna interpretat cu factorii de risc pentru CAD pe care i-ar putea avea, deoarece aceștia pot modifica nivelurile de LDL care trebuie atinse.

Factori de risc care modifică obiectivele LDL

Factori de risc pozitivi

- Vârsta (bărbați ≥45 ani; femei >55 ani)
- Colesterol HDL scăzut (<40 mg/dL)
- Fumat
- Hipertensiune arterială (cu sau fără tratament)
- Antecedente familiale de CAD prematur (la vârsta de <55 ani la bărbați și <65 de ani la femei)

Factori de risc negativi

- Colesterol HDL ridicat (>60 mg/dL) §§§§§
-

„Prezența acestui factor de risc negativ anulează un factor de risc din categoria factorilor de risc pozitivi pentru calcularea riscului general pentru pacient

- Cei cinci factori de risc majori (vârsta, colesterolul total, colesterolul HDL, fumatul și hipertensiunea arterială) sunt considerați pentru a calcula un scor cunoscut sub numele de Scorul de risc Framingham (FRS). Oferă riscul ca o persoană să dezvolte un eveniment cardiac în următorii ani IO.
- Există câțiva factori de risc emergenți care nu sunt incluși în lista factorilor de risc majori pentru CAD care pot contribui la riscul de CAD. Acestea includ:
 - Apolipoproteina B.
 - Lipoproteina (a).
 - Proteina C reactivă.
 - Hiperhomocisteinemie.
 - Particule mici, dense de LDL.

Echivalentele bolii coronariene (CAD).

§§§§§ Acestea includ:

- Pacienții cu diabet.
- Pacienți cu FRS ;;;:20%.
- La pacienții cu echivalente CAD, obiectivele terapiei sunt aceleași cu cele pentru pacienții cu CAD stabilit. Orientările anterioare s-au bazat pe obiectivele LDL-C în diferite categorii (așa cum se arată în caseta de pe pagina următoare).
- La pacienții cu sindrom coronarian acut, CAD stabil plus diabet sau progresia rapidă a aterosclerozei, obiectivul f sau LDL este sub 70 mg/dL.

Noi orientări privind utilizarea statinelor

- Noile linii directe nu oferă o valoare absolută a limitei pentru reducerea colesterolului LDL.
- Statinele trebuie utilizate pentru prevenirea bolii cardiovasculare aterosclerotice (ASCVD) la multe persoane cu risc mai mare de ASCVD pentru prevenirea primară și la toți indivizii pentru prevenirea secundară. Nu au fost făcute recomandări pentru cei care au insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA și care primesc hemodializă.
- Terapia cu statine reduce evenimentele ASCVD pe spectrul nivelurilor inițiale de LDL-C > 70 mg/dL. Grupurile includ următoarele:
 1. Persoanele cu ASCVD clinic (sindroame coronariene acute sau antecedente de IM, angină pectorală stabilă sau instabilă, revascularizare coronariană sau de altă natură arterială, accident vascular cerebral, AIT sau boală arterială periferică presupusă a fi de origine aterosclerotică).
 - Pacienții <75 ani necesită terapie cu statine de mare intensitate (adică doza zilnică de statină scade LDL-C cu aproximativ >50%).
 - Dacă vârsta > 75 de ani, inițiați statinoterapia cu intensitate moderată (adică doza zilnică scade LDL-C cu aproximativ 30% până la <50%).
 2. Persoane cu creșteri primare ale LDL-C > 190 mg/dL
 - Necesită terapie cu statine de mare intensitate (adică doza zilnică de statină scade LDL-C cu aproximativ >50%).
 3. Persoanele cu diabet zaharat în vârstă de 40-75 ani cu LDL-C 70-189 mg/dL și fără ASCVD clinic.
 - Inițiați terapia cu statine de intensitate moderată (adică doza zilnică scade LDL-C cu aproximativ 30% până la <50%), cu excepția cazului în care riscul de 10 ani de ASCVD > 7,5% atunci când este necesară terapia cu statine de mare intensitate.
 4. Persoanele fără ASCVD clinic sau diabet cu LDL-C 70 până la 189 mg/dL și ASCVD estimat pe 10 ani (IM non-letal, deces CAD, accident vascular cerebral nefatal și fatal) riscă > 7,5%, calculat prin Ecuațiile de cohortă cumulate. Dacă este <7,5%, recalculați riscul la fiecare 4-6 ani.
 - Necesită terapie cu statine de intensitate moderată până la mare dacă vârsta 40-75 de ani.
 - Beneficii mai puțin clare în alte grupe de vârstă.

Nota:

1. Dacă pacientul are caracteristici care predispun la reacții adverse asociate statinei sau interacțiunile medicamentoase sunt o posibilitate puternică, terapia cu statine de intensitate moderată poate fi utilizată în locul terapiei de intensitate mare.
2. Terapia cu statine de mare intensitate indică utilizarea atorvastatinei 40-80 mg sau a rosuvastatinei 20-40 mg/zi. Terapia cu statine de intensitate medie înseamnă atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40-80 mg, pitavastatina 2-4 mg și lovastatina 40 mg.
3. Dacă răspunsul la statine este mai mic decât s-a anticipat sau pacienții nu pot tolera o intensitate mai mică decât cea recomandată a unei statine sau care sunt complet intoleranți la statine, luați în considerare adăugarea unei terapii de scădere a colesterolului fără statine folosind alte medicamente. Cu toate acestea, este posibil ca aceste medicamente suplimentare să nu reducă riscul de ASCVD în continuare.
4. Ecuații de cohortă grupate bazate pe vârstă, sex, rasă, colesterol total, colesterol HDL, tensiune arterială sistolică, utilizarea medicamentelor antihipertensive, prezența diabetului zaharat și istoricul de fumat.

management

Schimbări terapeutice ale stilului de viață

- Aport redus de grăsimi saturate (<7% din totalul caloriilor) și colesterol (<200 mg/zi). Grăsimile saturate (brânză, lapte și carne roșie) sunt înlocuite cu grăsimi mononesaturate (ulei de măsline, ulei de canola) și grăsimi polinesaturate (ulei de porumb, ulei de arahide). Grăsimile mononesaturate și polinesaturate ar trebui să constituie până la 10% și, respectiv, 20% din totalul caloriilor.

Secheștranti ai acizilor biliari

- Cei mai vechi secheștranti ai acizilor biliari sunt colestiramina și colestipolul.
- Acești agenți interferează cu absorbția acizilor biliari din intestin, rezultând o creștere compensatorie a sintezei acizilor biliari.
- Efectul major al secheștrantilor acizilor biliari este reducerea LDL cu 15-30%, cu doar modificări modeste ale HDL.
- Efecte secundare.
 - Efectele secundare majore sunt suferința gastrointestinală (GI) și scăderea absorbției altor medicamente.
 - Acești agenți ridică nivelul TG; TG crescut (>400 mg/dL) este o contraindicație pentru această clasă de

Obiectivele de colesterol LDL în diferite categorii

Nivel de LDL la care să inițieze Categorია de risc medicamente	Nivelul de LDL la care să LDL obiectiv	modificarea stilului de viață	ia în considerare
• CAD sau echivalent CAD	<100 mg/dL	>100 mg/dL	>130 mg/dL (opțional sub 130 mg/dL)
• 2 sau mai mulți factori de risc dar fara CAD	<130 mg/dL	>130 mg/dL	>160 mg/dL
• 0-1 factor de risc	<160 mg/dL	>160 mg/dL	>190 mg/dL (opțional între 160 și 189 mg/dL)

medicamente.

niacina

- Scade LDL cu 5-25%. De asemenea, scade semnificativ TG și crește HDL.
- Efecte secundare:
 - Acestea includ înroșirea feței, creșterea zahărului din sânge și a acidului uric și tulburări gastrointestinale.
 - Utilizarea acestuia trebuie evitată la persoanele care au ulcer peptic sau cu antecedente de gută.

Aport crescut de fibre solubile (10-25 g/zi).

Scăderea în greutate, dacă este supraponderal sau obez.

Activitate fizică crescută, practic în fiecare zi.

Acestea trebuie încercate timp de 12 săptămâni înainte de a lua în considerare utilizarea medicamentelor.

Farmacoterapia

- Acesta este utilizat împreună cu schimbările terapeutice ale stilului de viață.
- Farmacoterapia de primă linie este utilizarea statinelor.
- Dacă pacientul nu este capabil să tolereze o statină, o rășină de acid biliar, fibrat sau niacină este oferită ca înlocuitor.
- Beneficiile terapiei medicamentoase trebuie monitorizate inițial la intervale de 6 săptămâni. Odată ce nivelurile de LDL sunt în limitele recomandate, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 6-12 luni.

Statine sau inhibitori ai HMG-CoA reductazei

- Acest grup include simvastatin, atorvastatin, lovastatin, pravastatin, pitavastatin și rosuvastatin.
- Acest grup de medicamente inhibă etapa de limitare a vitezei în sinteza colesterolului hepatic, adică conversia HMG-CoA în mevalonat. Aceste medicamente cresc, de asemenea, nivelul receptorilor LDL din hepatocite și măresc eliminarea LDL din circulație.
- Acești agenți reduc LDL cu 25-40%.
- Efecte secundare:
 - Creșterea ușoară tranzitorie a enzimelor hepatice este frecventă, dar creșterea aminotransferazelor serice la mai mult de trei ori limitele superioare ale normalului apare la mai puțin de 2% dintre pacienți. La acești pacienți, terapia trebuie întreruptă.
 - Un alt efect secundar rar, dar grav, este apariția miopatiei manifestată prin dureri musculare și creșterea enzimelor musculare serice. Aceasta apare în mai puțin de 1% din cazuri, dar este mai frecventă atunci când statinele sunt combinate cu fibrati, niacină sau ciclosporină.

Factori care cresc riscul de miopatie indusă de statine

Major illness	Medicamente (inhiba CYP3A4)
<ul style="list-style-type: none"> • Severe infection • Surgery • Trauma • Hypoxia • Hypothermia • Uncontrolled seizures 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrati (gemfibrozil mai mult decât fenofibratul) • Antibioticele macrolide • Antifungice azolice • Blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem) • Antidepresive (fluoxetină, fluvoxamină)
Chronic illness	<ul style="list-style-type: none"> • Warfarină • Ciclosporină
<ul style="list-style-type: none"> • Debilitation • Chronic renal or liver failure 	Infecție virală
Endocrine and metabolic disorders	Alții
<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyroidism • Hyponatraemia • Metabolic acidosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizarea concomitentă de droguri recreative • Doza de statină

ribrate

- Gemfibrozilul și fenofibratul sunt capabili să scadă TG și să scadă modest LDL. De obicei, HDL crește cu 10-15%.
- Efecte secundare:
 - Efectele secundare se limitează în principal la tulburările gastrointestinale, iar acești agenți nu trebuie utilizați la persoanele cu boală hepatică marcată.
 - Alte reacții adverse includ creșterea formării de calculi biliari și, rar, miopatie.

Ezetimibe

- Ezetimibul se localizează la marginea perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului din dietă.
- În mod specific, se pare că se leagă de un mediator critic al absorbției colesterolului, proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) pe celulele epiteliale ale tractului gastrointestinal, precum și în hepatocite.
- Pe lângă acest efect direct, scăderea absorbției colesterolului duce la o creștere a absorbției LDL-colesterolului în celule, scăzând astfel nivelurile din plasma sanguină.
- Efecte secundare.
 - Dureri de cap, diaree; rar enzime hepatice crescute și miopatie.

Acizi grași Omega-3

- Util pentru reducerea nivelului de TG.
- Doza este de 1-2 g/zi.

Agent mai nou

- Torcetrapib este un inhibitor al proteinei de transfer al esterului colesterol (CETP). CETP este o proteină de transfer de lipide care este secretată de ficat și se leagă în principal de HDL, facilitând foarte mult transferul esterilor de colesterol de la HDL la particulele care conțin apo-B, cum ar fi VLDL, LDL și chilomicroni, în schimbul TG. Când CETP este inhibat, nivelurile de HDL-C cresc semnificativ. Cu toate acestea, un studiu recent a fost oprit din cauza numărului excesiv de decese în grupul de torcetrapib.
- Lomitapide, un inhibitor microzomal al proteinei de transfer al trigliceridelor, este aprobat pentru utilizare la adulții cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

Principalele efecte și efecte secundare ale medicamentelor utilizate în tratarea hiperlipidemiei

Agenti	Efecte asupra LDL	Efecte asupra HDL	Efecte asupra TG
• Statine		t	u
• Rășini cu acizi biliari		+	Nici unul
• Fibrați		tt	
• Niacina	u	ttt	
• Ezetimib	u	Nici unul	Nici unul

Doze de medicamente utilizate în hiperlipidemie

• Statine	
• Simvastatina	20-80 mg/zi
• Atorvastatina	10-80 mg/zi
• Lovastatină	20-80 mg/zi
• Pravastatina	10-40 mg/zi
• Rosuvastatina	5-40 mg/zi
• Pitavastatină	2-4 mg/zi
• Rășini cu acizi biliari	
• Colestiramină	4-16 g/zi în prize divizate
• Colestipol	5-30 g/zi în prize divizate
• Fibrați	
• Gemfibrozil	600 mg de două ori pe zi
• Fenofibrat	200 mg/zi

• niacina	1,5-3,0 g/zi
• Ezetimibe	5-20 mg/zi
• Acizi grași Omega-3	2-4 g/zi

Tratamentul hipertrigliceridemiei

Nivelul seric al TG	Tratament
<ul style="list-style-type: none"> • <150 mg/dL (normal) • 150-199 mg/dL (limită ridicată) • 200-499 mg/dL (mare) • >500 mg/dL (foarte mare) 	<p>Nici unul</p> <p>Scăderea în greutate, activitate fizică și terapie dietetică Monitorizați și atingeți obiectivele LDL</p> <p>Scăderea în greutate, activitate fizică și terapie dietetică Monitorizați și atingeți obiectivele LDL Utilizați terapia medicamentoasă după atingerea obiectivelor LDL</p> <p>Scăderea în greutate, activitate fizică și terapie dietetică Terapie medicamentoasă pentru scăderea TG și apoi scăderea LDL</p>

Index

O

- Dureri abdominale, 715-716
Febră de avort, **vezi**
Bruceloză
Acanthosis nigricans, 313-314
Acidoză, 836-837
 acidoză metabolică, 836
 acidoză respiratorie, 837-838
Boala peptică acidă, **vezi**
Ulcer peptic
Acnee vulgară, 302-303
Sindromul imunodeficienței
 dobândite (**SIDA**), 280-293
Acromegalie, 940-941
Colecistita acută, 716
Insuficiență circulatorie acută,
vezi șoc
Sindroame coronariene acute,
597 IM fără undă Q , 597
infarct miocardic fără
supradenivelare de segment ST ,
598
 Q-wave **MI**, 597
 Denivelarea ST **MI**, 600
 angină instabilă, 600
Poliradiculoneuropatie
 demielinizantă inflamatorie
 acută (AIDP), 411-412
 Sindromul Miller Fisher, 412
Sindrom nefritic acut, 844
 etiologie, 844 caracteristici
 clinice, 845
Reactanți de fază acută, 273.274
Pielonefrită acută, 852-853
Insuficiență renală acută, 861
 etiopatogenie, 862
 caracteristici clinice, 862-863
 management, 863-864 faza
 diuretică, 862 faza de
 întreținere, 862 faza
 oligurică, 862
 insuficiență renală non-
 oligurică, 862
sindromul de detresă
respiratorie acută (ARDS),
 132
 leziune pulmonară acută, 132
 etiologie, 132 caracteristici
 clinice, 133 investigație, 133
 management, 134 edem
 pulmonar necardiogen, 132-
 134
Necroză tubulară acută (**ATN**),
862
Sindromul uretral acut, 850
Atacurile Adams-Stokes, 525
boala Addison, 959-961
Elevul lui Adie, 334
Chimioterapia adjuvantă, 808
Criza suprarenală, 961
Glanda suprarenală, 955
 hormoni, 955
Tulburări afective, 793
Agranulocitoză, 40-41
 cauze, 40-41
 neutropenie, 40-41
 tratament, 41
Cardiomiopatie alcoolică, 633
Boala alcoolică a ficatului,
448-449
Sevrajul de alcool, 799
 halucinoză alcoolică, 799
 delirium tremens, 799 crize
 de sevraj, 799
Glicozuria alimentară, 968
Alcaloză, 837, 838
 metabolic, 837
 respirator, 838
Alergie, 275 a-fetoproteină,
424 a i -antitripsină, 476-477
a|-antitripsină deficit, 210
boala Alzheimer, 364-366
Dizenteria amibiană, 898,
899-900
Abces hepatic amibian, 917-
918
anemie, 5
 addisonian pernicios, 14-
 16 etiologie, 5-8 aplastic,
 22-24
 hemolitic autoimun, 35
clasificare, 35 caracteristici
clinice, 34 datorate pierderii
de sânge, 8 hemolitic, 35
fier-dextran, 11 fier-sorbitol,
11 management, 10-12
normocitar, 20 boli cronice,
21 reacții anafilactice, 2733-
pura 2737 Ancylostomiasis,
925 Angina pectoris, 592-
593
 angina decubit, 592-597
 tratament medicamentos,
 594 a-blocante, 595
 antagoniști de calciu, 595
 nitrați, 595
Inhibitori ai enzimei de
conversie a angiotensinei,
547 Blocanți ai receptorilor
angiotensinei, 615
Decalaj anionic, 826
Glezna-brahie! indice, 590
Spondilita anchilozantă, 727-
728

- Anorexie, 663
- Antrax, 889
- cutanat, 889 inhalare, 889-890
- Colită asociată cu antibiotice, 695-697
- Sindrom anticolinergic, 772-773
- Anticoagulante, 105-109
- derivat de cumarină, 105
- heparină, I 06
- trombocitopenie indusă de heparină, I 06
- hirudină, I 05
- derivați de indandionă, I 05
- heparine cu greutate moleculară mică, 105
- heparină nefracționată, 106
- warfarină, 107-108
- Medicamente antidepressive, 803
- Anticorpi citoplasmatici
- antineutrofili, 750
- Anticorpi antinucleari, 738
- Sindromul antifosfolipidic, 741
- anticorpi antifosfolipidici, 741-742
- Medicamente antipsihotice, 792, 802-803
- Anuria, 841
- Tulburări de anxietate, 795
- agorafobie, 795
- clasificare, 795-796
- tulburare de anxietate generalizată, 795
- tulburare obsesiv-compulsivă, 796
- tulburare de panică, 795
- tulburări fobice, 796
- tulburare de stres post-traumatic, 795-795
- Anevrisme aortice, 650
- abdominale, 650
- toracice, 650, 651
- Disecția aortică, 538, 652-653
- Regurgitare aortică, 577-580
- etiologie, 577
- angină, 580
- Murmur Austin Flint, 581
- caracteristici clinice, 581-582
- Semnul gâtului lui Corrigan, 578
- Semnul lui Duroziez, 578
- Semnul lui Gerhardt, 578
- Semnul lui Hill, 578
- Semnul lui Landolfi, 578
- Semnul farului, 578
- Semnul farului Muller, 5857, 578
- nocturn, 578
- semne periferice, 577-580
- femorale împușcate de pistol, 578
- semnul Quincke, 578
- semnul Rosenbach, 578
- severitate, 580
- semnul Traube, 578
- Stenoza aortică, 573-575
- etiologie, 573
- angină, 576
- valvă aortică, 573

- Stenoza aortică (*continuare*)
clasificare, 573
caracteristici clinice, 573-575
severitate, 576
- Apex beat, 501
anomalii de poziție, 501
dublu, 502 umflare, 502
hiperdinamic, 501-502
hipocinetic, 502 tapping, 502
- Afazie, 319
motor, 319
Broca's, 319
transcortical, 319 Wernicke, 319
senzorial, 319
- Anemie aplastică, 22-24
etiologie, clasificare 22-24, 22
caracteristici clinice, 23
diagnostic, 23 management, 23-24
Apoptoză, 813 Apraxie, 318
- Arbovirusuri, 879-880
sindroame clinice majore, 879-880
pupilă Argyll
- Robertson, 334 Aritmii, 508
ectopice atriale, 509
fibrilație atrială, 511
flutter atrial, 51 1
bătăi premature atriale, 509
batai ectopice, 509 tahicardie supraventriculară paroxistica, 511
bătăi premature, 509
sindrom sick-sinus, 516-517
aritmie sinusală, 509 tahicardie sinusală, 511-512 ectopice supraventriculare, 509
tahicardie supraventriculară, 511
torsada vârfurilor, 517-518
ectopice ventriculară, 509
extrastorice, 509
ventriculare 509-510 bătăi premature ventriculare, 509-510
tahicardie ventriculară, 517
sindrom Wolff-Parkinson-
- White, 504t Gaze sanguine arteriale, 117, 123 Puls arterial, 495
personaj, 496-498
întârziere radiofemurală, 498
puls anacrotic, 498f puls bisferens, 498f colaps, 498f
puls dicrotic, 498f
hipercinetic, 501-502
hipocinetic, 502 puls, 498f
pulsus alternans, 498f
pulsus parvulus tardus, 498f
pulsus big parvulus et tardus, 498f
ciocan de berbec, 498f
ritm, 495
volum, 496
- Boli legate de azbest, *vezi* Pneumoconioze
- Ascariasis, 924
- Ascita, 466-467, 468, 542
lichid ascitic, 470
bacteriană, 472-473
cauze, 469
ciroză, 466-467
pericardită constrictivă, 471
mecanism, 472
semn baltă, 468-473
- Atelectazie, 219-220
- Athetosis, 373
- Defect septal atrial, 644
tip ostium primum, 644
tip ostium secundum, 644
tip sinus venos, 645
- murmur Austin Flint, 581.660
stenoza mitrală, 560
- Antigenul din Australia, 440
- Autoanticorpi în bolile țesutului conjunctiv, 739-740
anticorpi, 738
anticentromer, 739 anti-ADN dublu catenar, 739
antihistone, 739 anti-Jo 1, 740
anti-La, 739
- citoplasmatic antineutrofil, 740
antifosfolipid, 739
anti-Ro, 739
anti-scl-70, 739
anti-Smith, 739
anti-SS-A, 739
anti-SS-B, 739
antitopoizomeraza I, 739
ribonucleoproteine anti-U1, 739
- Anemiile hemolitice
autoimune, 35 clasificare, 35
sindromul Evan, 36 de ani anticorp cald, 35-36
- Autoimunitate, 274-275
- Defibrilator extern automat (AED), 521
- Azotemie, 841
- B**
- Semnul lui Babinski, 316-317
- Dizenterie bacilară, 898
amebic, 898-900
- Intoxicație cu barbiturice, 763
- sindromul Barlow, 572-573
- boala lui Behcet, 732-733
- Paralizia lui Bell, 331-332
- Beriberi, 784-785
uscat, 785
umed, 785
- [3-blocante, 549, 595-596, 614 [3-lactamaze, 909 f3 2-microglobulină, 72
- Boala valvei aortice bicuspidă, 576
- ciroză biliară, 478-479
primar, 477-478
secundar, 478-479
- Bilirubină, 426-428
metabolism, 426-428
izvoare, 426-428

- Bioterorism, 767
 Tulburare de sângerare, 88-89
 defecte de coagulare, 88
 tulburare trombocitară, 88, 89-91 teste de screening, 89
 anomalii ale peretelui vaselor, 88t
 Bleomicina, 807t
 Transfuzie de sânge, 109-113
 complicații, 109-113
 Indicele de masă corporală, 787
 Pediculoza corporală, 309-310
 Transplant de măduvă osoasă,
 45 alogene, 51 boala grefă
 contra gazdă, 51 indicații, 50
 Botulism, 893
 Moartea creierului, 419-420
 Febra Breakbone, *vezi* Dengue
 Sindromul Briquet, 796-797
 Adenom bronșic, 231
 Astm bronșic, 188
 etiopatogenie, 188 cronică, 188
 clasificare, 188 caracteristici
 clinice, 190-191 terapie
 medicamentoasă, 192
 adrenalină, 192 aminofilină, 194
 beclometazonă, 194 budesonid,
 194 fenofluterolitică, 194
 fenofilină formoterol, 193
 hidrocortizon, 194 ipratropiu,
 195 ketotifen, 195 montelukast,
 195 nedocromil, 195
 prednisolon, 194 salbutamol,
 193 salmeterol, 193 cromoglicat
 de sodiu, 194 terbutalina, 194
 terbutalina, 194 tiotropiu,
 195.207 zafirlukast, 195
 zileuton, 195 astm episodic, 190
 astm indus de efort, 189
 imunoterapie, 192 inhalator,
 193 investigații, 188
 management, 188, 192 la
 domiciliu, 1997 ventilație
 (**nin**vazivă), 1991998 în spital,
 199 mediatori, 189 astm acut
 sever, 190 severitate, 196-197
 spacer, 196 status asthmaticus,
 190 factori declanșatori, 190
 Carcinom bronșic, 224
 etiologie, 224-225
 osteoartropatie hipertrofică,
 230 manifestări neurologice,
 230

- Carcinom bronșic (*Continuare*)
 Sindromul/tumora Pancoast, 231 sindroame paraneoplazice, 224-229 patologia, 225 stadializare, 228 sindrom tumoral sulcus superior, 231
- Obstrucție bronșică, 201 - 202 obstrucție completă, 201 management, 202 obstrucție parțială, 202
- Tumori bronșice, 224 clasificare, 225
- Bronșiectazie, 215-219 etiologie, 215-219 Sindromul Brock, 220 bronșiectazie sicca, 219 clasificare, 215 caracteristici clinice, 216 complicații, 217 definiție, 215 investigații, 217 management, 217-219 bronșiectazie medie, lobul mediu 217-219 220 postobstructiv, 220
- Aspergiloza bronhopulmonară, 185
 bronhopulmonar alergic, 185 aspergilom, 185 clasificare, 185 pulmonar invaziv, 185
- Segment bronhopulmonar, 116-117 sindrom Brown-Sequard, 202 Bruceloză, 900 901
 acută, 900 dizenterie bacilară, 900 cronică, 901
- Sindromul Budd-Chiari, 480 etiologie, 480 caracteristici clinice, 480-481
- C**
 Cafe-au-lait spots, 307
 Calcitonina, 775-776, 953-954
 Calciu, 524-525, 596, 602, 615-616, 775-776
 Blocante ale canalelor de calciu, 602, 615-616
- Boala depunerii de pirofosfat dihidrat de calciu, 752
 Candidoză, 908-909
 Otrăvirea cu carbamat, 761-762 atropină, 762 pralidoximă, 762
 Carbimazol, 946
 Narcoză cu dioxid de carbon, 206
 Sindrom carcinoid, 693-694
 Tumori carcinoide, 693-694
 Ciroză cardiacă, 480 Clicuri cardiace, 505 clic de ejeție, 505 clic fără ejeție, 505
 Suflu cardiac și manevră Valsalva, 623 Tamponada cardiacă, 636, 639-640 Soc cardiogen, *vezi* Cardiomiopatie șoc, 631-632
 clasificare, 631-632
 Cardiomiopatie (*continuare*)
 cardiomiopatie obstructivă hipertrofică, 634-635
 stenoza subaortică hipertrofică idiopatică, 634-635
 Resuscitare cardiopulmonară, 519 suport vital avansat, 522-524 suport vital de bază, 519-521 lovitură precordială, 521
 bloc AV complet, 525 gradul I, 524 Mobitz tip I, 524 Mobitz tip II gradul II, 524-525 bloc AV gradul II, gradul II 525
 Wenckebach, 524
 Cardioversion, 525-526
 Carey-Coombs murmur, 658-661
 Sindromul antifosfolipidic catastrofic, 741-742 Răspunsul imun mediat de celule, 268
 Ataxie cerebeloasă, 376-377
 Unghi cerebelo-pontin, 336
 Tromboză venoasă cerebrală, 363-364 Lichidul cefalorahidian, 323
 anomalii, 325 normal, 377
 Accidente cerebrale, 352-353 embolice, 352-353 hemoragice, 352 accidente vasculare cerebrale hemoragice, 352 accidente vasculare cerebrale ischemice, 352 management, 351 factori de risc, 353 accident vascular cerebral în evoluție, 355-356 Accident vascular cerebral hemoragic, 355-356 terapie hamoragică, 356 terapie subarahică, trohamboidă 359 trombotice, 359 atacuri ischemice tranzitorii, 352
 Ceruloplasmină, 423-424 Scorul CHA₂DS₂VASc, 513
 Chancroid, 929 Articulația Charcot, 388 Triada lui Charcot, 433 Terorismul chimic, 767
 Dureri toracice, 48487
 diagnostic diferențial, 487-489
 Respirație Cheyne-Stokes, 489
 Varicela, 876-877 Holera, 901-902
 holera sicca, 901-902 picătură suspendată, 902 patogeneză, 901 tratament, 902 *Vibrio cholerae*, 901 serogrup bengal, 901 clasic, 901 El Tor, 901
 Coreea, 53
 Coreea minoră, *vezi* Coreea lui Sydenham, boala de Crăciun, 412
 Tulburări cromozomiale, 817-820 Cromozomi, 814
 aberații cromozomiale, 816-817 tulburări cromozomiale, 817-820
 Bronsita cronică, 203 etiologie, 203-204

- Bronșită cronică (*continua*)
 caracteristici clinice, 204-205
 complicații, 206 cor pulmonale, 205
 definiție, 203 investigații, 205
 management, 207-208
 patogeneză, 206 hipertensiune pulmonară, 206
 insuficiență respiratorie, 206 policitemie secundară, 206
 exacerbări acute severe, mieloide cronice 209
 faza accelerată, 54t
 Ct-interferon, 53
 criză de explozie, 54t
 transplant de măduvă osoasă, 53
 fază cronică stabilă, 52
 mesilat de imatinib, 53
 fosfatază alcalină leucocitară, 39
 tratament, 52-53 vs mielofibroză, 57
- Aspergiloza cronică necrozantă, 185
- Boala cronică obstructivă a căilor respiratorii, *vezi* Boală pulmonară obstructivă cronică
- Obstructiv pulmonar cronic, 203
 bronșită cronică, 203
 boala, 203 definiție, 203
 emfizem, 203
- Pielonefrită cronică, 853
- Insuficiență renală cronică, 856
 cauze ale anemiei, 856t
 caracteristici clinice, 856-857
 investigații, 857 management, 857-858
 factori reversibili, 857
- Sindromul Churg-Strauss, 747-748
 Semnul Chvostek, 954-955
- Ascita chilosă, 473
- Intoxicație cu pește Ciguatera, 897
 Disfuncție ciliară, 221
- Circle of Willis, 352
 anevrism, 352
 Ciroză, 449
 etiologie, clasificare 449t, 450
 caracteristici clinice, 450-453
- patologia, 449-450
- Cardiomiopatie cirotică, 453
- Clubbing, 119-120
 cauze, 120
 gradare, 120
 mecanisme, 120
- Cefalee în grupare, 342-343
- Articulațiile lui Clutton, 734
- Pneumoconioza lucrătorului cărbunelui, *vezi* Pneumoconioza
- Coarctarea aortei, 641
 întârziere radiofemurală, 641-643
 caracteristici radiologice, 642-643
 Semnul Suzman, 656
- Boala celiacă, 688-690
 anticorpi antiendomiziali, 689
 anticorpi antigliadină, 690
 gliadină, 688

- Coma, 416
 abordare, 417
 cauze, 417
 Scala de comă Glasgow, 416-417
 Comotio cordis, 518
 terapie dirijată timpurie, 870-873
 Comunitate - dobândită rezistentă la metilicilină
Staphylococcus aureus, 909
 Complemente, 266
 Tomografie computerizată, 238
 Sistem de conducere, 505-506
 Sindromul Conn, 958-959
 Constipație, 664-665, 699
 Testul Coombs, 35
 boala hemaglutinină rece, 35
 indusă de medicamente, 35-37
 hemoglobinurie paroxistică rece, 35
 Cor pulmonale, 549-550
 acută, 550
 cronică, 550
 caracteristici clinice, 550
 management, 552-553
 patogeneza, 550-551
 Corticosteroizi, 180, 961
 efecte secundare ale, 961-962
 Legea lui Courvoisier, 433
 enzime
 COX, 722
 COX-1, 722
 COX-2, 722
 inhibitori, 722
 Arterita craniană, 746
 Clearance-ul creatininei, 844
 Eruptie târâtoare, 926
 Sindrom CREST, *vezi* Scleroza sistemică progresivă
 sindromul Crigler-Najjar, 432
 boala Crohn, 706-708
 ANCA, 708
 ASCA, 708
 caracteristici clinice, 707
 complicații, 707
 patologie, 706-707
 tratament, 708
 colită ulceroasă, 709
 sindrom Cushing, 955
 Larva migrantă cutanată, 926
 Cianoză, 493
 central, 493
 diferențial, 493
 periferic, 493
 Neutropenie ciclică, 41
 Ciclofosamidă, 808
 Cisticercoză, *vezi Taenia solium*
 Cytokines, 266, 272-273
- D**
 Dieta DASH, 855
 Intoxicatia cu datura, 766
 Fenomenul Dawn, 983
 Tiroidita de Quervain, 950
 Semnul De-Carvalho, 581
 Tromboza venoasă profundă, 623
 locuri comune, 623
 D-dimer, 624
 Doppler, 624
 ultrasonografie, 624
 flebografie, 6225
 trombozei venoase profunde
 (*Continuare*), 623
 factori de risc, 624
 tratament, 625
 Defibrilare, 52
 1 Deshidratare, 829-830
 Delirium, 320-322
 Delta-delta Gap, 837
 Demență, 287
 Boli demielinizante, 389
 Celule dendritice, 266
 Dengue, 880
 febră osoasă, 880
 febră hemoragică dengue, 880
 patogeneza, 881
 sindromul dengue șoc, 880
 Depresie, 793-794
 Tiroidita de Quervain, 950
 Dermatomiozita, clasificare 744-745, 744
 Semnul Gottron, 745
 polimiozita, 744
 Dermatophytosis, 312
 tinea corporis, tinea2 tinea, capitis3 312
 tinea cruris, 312
 tinea pedis, 312
 tinea unguium, 312
 boala Devic, 406-407
 Diabet insipid, 941-942
 desmopresină, 942
 nefrogen, 942
 primar, 942
 secundar, 942
 test de privare de apă, 942
 Diabet zaharat, 964
 Testul lui Benedict, clasificare 968, 964
 caracteristici clinice, 966
 complicații, 967
 fenomen zori, 983
 cetoacidoză diabetică, 973
 nefropatie diabetică, 984
 neuropatie diabetică, 986-987
 retinopatie diabetică, 985-987
 diagnostic diabetic, managementul diabetului gestațional 985-9969
 mellitus, 964
 hemoglobină glicozilată, 967
 proteine glicozilate, 977
 stare hiperglicemică hiperosmolară, 981
 comă diabetică hiperosmolară non-cetotică, 981
 hipoglicemie, 982 - 983
 glicemie a jeun afectată, 968
 insuficiență la glucoză9, insuficiență la glucoză9
 analogi, 975
 aspart, 975
 umani, 974-975
 lispro, 975
 preparate, 975
 purificare, 974
 diabetici latenți, 967
 acidoză lactică, 984
 necrobiosis lipoidica diabetorum, 988
 test de toleranță orală la glucoză, 969
 Diabet zaharat (*continuare*)
 medicamente hipoglicemizante orale, 983
 inhibitori de α-glucozidază, 972
 biguanide, 971-972
 meglitinidă, 971
 sulfoniluree, 970-971
 Diaree, 666
 cronică, 666
 al călătorilor, 693
 Cianoză diferențială, 493-494
 Digoxină, 543
 diuretice de ansă, 544
 diuretice care economisesc potasiu, 544
 amiloridă, 545

- spironolactonă, 545
 - triamteren, 545
 - tiazide, 546
 - acetazolamidă, 546
 - toxicitate, 543-544
 - Cardiomiopatie dilatată, 632-633
 - Difterie, 888-889
 - Curs scurt de tratament observat
 - direct, *vezi* Tuberculoză pulmonară
 - Coagulare intravasculară
 - diseminată, 100-103
 - cauze, 101
 - caracteristici clinice, investigații 101-102, 102
 - management, 102-103
 - patogeneză, 101-102
 - Diuretice, 544-546
 - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, 547
 - inhibitori de anhidrază carbonică, 545
 - insuficiență cardiacă, 544-546
 - precauții, 548
 - terapie vasodilatatoare, 547
 - Clonarea ADN-ului, 870
 - Sonde ADN, 869
 - DOTS-plus, 178
 - Sindromul Down, 821
 - sindromul Dressler, 599
 - Lupus indus de medicamente, 738
 - Sindromul Dubin-Johnson, 433
 - Sindromul de dumping, 682
 - Nanism, 937
 - Dispepsia, 683-684
 - flatulent, 683
 - funcțional, 683
 - non-ulcer, 683
 - ulcer, 683
 - Disfagie, 673-674
 - Dispneea, 263-264
 - debut acut, 263-264
 - diagnostic diferențial, 263-264
 - sindromul de hiperventilație isteric, 264
 - obstrucție laringiană, 264
 - Distonie, 373
- E**
- Terapia timpurie direcționată către un scop, 870
 - Echinococcus granulosus*, 922
 - Eculizumab, 35
 - Eczeme, 297
 - endogen, 297-298
 - asteatotic, 298
 - atopic, 298

- Eczemă (*Continuare*) discoidă, 297
 gravitațională, 298
 pompholyx, 298 seboreică, 297
 exogenă, 297 alergică, 297
 iritantă, 297
 sindromul Eisenmenger, 647-648
 Elastografie, hepatică, 425
 Electrocardiograma, 506-508
 Terapia electroconvulsivă, 803
 Electroliți, 825
 Tigara electronica, 802
 Emfizem, 210
 etiologie, 211
 caracteristici clinice, 211-212
 compensatorii, 210
 complicații, 212-213 definiție, 210
 investigații, 212
 mediastinale, 210 patologie, 211
 puffer roz, 213 pulmonar, 210
 subcutanat, 210 tratament, 213
 vs bronșită cronică, 213-2142
 Empyema toracică, 255
 complicații, 256
 Encefalită, 382-384 herpes
 simplex, 383 post-infecțios, 383-384
 Gușă endemică, 951
 Colangiopancreatografia
 retrogradă endoscopică, 425
 Ligatura endoscopică a benzii
 variceale, 460 Febră enterică, 895
 stare de purtător, 897
 complicații ale, 896t *Salmonella typhi*
 rezistentă la acid nalidixic, 896
 prevenire, 897
 Testul Widal, 896
 Enterobiasis, 923-924
 Eozinofilie, 3
 Pneumonii eozinofile, 154
 Epilepsie, 343
 crize de absență, 344
 etiologie, 343 medicamente
 antiepileptice, 347-348
 cauze, 346
 clasificare, 343 crize de absență
 complexă, 345
 convulsii parțiale complexe, 344
 EEG, 346
 crize jacksoniene, 344
 petit mal, 344 reflex, 345
 convulsii secundare generalizate, 345
 convulsii parțiale simple, 344
 convulsii tonico-clonice, 344
 Eritem multiform, 304
 Eritropoietina, 1
 surse ectopice, 1
 indicații, 1 It
 eritropoietină umană recombinantă, 1
 efect secundar, 1
 Uretrita gonococică, 928-930
 Guta, 750
 Murmur Graham Steell, 565, 619-622
 Boala Graves, **vezi** hipertiroidism
 Sindromul Guillain-Barre, 411--412
 Ginecomastie, 449
 complicații, 449
 prognostic, 454
H
HINI, 137-140 transmitere, 137
 caracteristici clinice, 138
 complicații, 138
 diagnostic, 138-139
 tratament, 139
 prevenire, 139-140
 vaccin, 140
 osel tam ivir, 139
 zanamavir, 139
 ai receptorilor H2, **vezi** Ulcer peptic
 Factori de creștere
- Exfoliative erythroderma, 19
 Extended-spectrum 13-lactarnases, 909
 Extrinsic allergic alveolitis, **see** Hypersensitivity pneumonitis
F
 Facial nerve, 333
 lesions, 333
 topographical anatomy, 333f
 Fallot's tetralogy, 648-649
 Fanconi's anaemia, 23
 Farmer's lung, **see** Hypersensitivity pneumonitis
 Fatty liver, 482--483
 alcoholic, 483
 steatohepatitis, 483
 steatosis, 483
 non-alcoholic, 483
 steatohepatitis, 483
 steatosis, 483
 Febrile neutropenia, 810
 Felty's syndrome, 719, 723
 Fever of unknown origin, **see** Pyrexia of unknown origin
 Fibrinolytic agents, 1 09
 acyl-SK-plasminogen, 1 09
 indications, 109
 pro-urokinase, 1 09
 recombinant tissue plasminogen activator, 109
 streptokinase, 109
 urokinase, 1 09
 Filariasis, 927-928
 bancroftian, 927-928
 lymphatic, 927-928
 Fluorosis, 787
 Folic acid, 19
 deficiency, 19-20
 Food poisoning, 666
 causes, 666
 Fosphenytoin, 351
 Friedlander's pneumonia, 151-152
 Friedreich ataxia, 377
 Froese's syndrome, 326

- hematopoietică, 2-3 factor de
stimulare a coloniilor de
granulocite, 2
 - trombopoietină, 2
- Hematuria, 842-843
 - nedureroasă, 843
- Hemocromatoză, 474--475
- Hemodializa, 859
 - demență de dializă, 859
 - sindromul de dezechilibru de
dializă, 859
- Hemoglobină, 28-
29
 - structura, 28-29
- Hemoglobinopatii, 29
 - clasificare, 29
- Sindrom hemolitic-uremic, 95-
96
- Hemofilia A, 96
 - diagnostic prenatal, 98
 - clasificare, 97
 - caracteristici
clinice, 97
 - crioprecipitat, 98
 - desmopresină, 99
 - epsilon a m ino-caproic, 99
 - concentrat de factor VIII, 98
 - genetică, 97
 - investigații, 98
 - management, 98-99
 - acid
tranexamic, 99
- Hemofilia B, 99
 - boala de Crăciun, 99
- Hemoptizie, 261
 - cauze, 261
 - investigații, 261-262
 - masiv, 261-263
 - vs hematemeza, 260
- Hemostază, 84
 - cascadă de coagulare, 86-87
 - cale comună, 86-87
 - cale
extrinsecă, 86
 - inhibitori ai
coagulării, 87
 - cale
intrinsecă, 86
 - sistem fibrinolitic, mecanism
87-88, 85-88
 - primar, 85
 - secundar, 85

- Tulburări ale părului, 945
 alopecie, 948
 hirsutism, 990
 hipertricoză, 990
 Mușchii mâinii, epuizare, 415
 boala Hansen, *vezi* Lepră
 Tiroidita Hashimoto, 950
 Pediculoza capului, 309-310
 Pneumonie asociată asistenței medicale, 145
 Insuficiență cardiacă, 534-542
 acută, 535
 postîncărcare, 535 amrinonă, 541
 ascită, 539 patogeneză, 542
 înapoi, 536
 biventricular, 536
 peptida natriuretică cerebrală (BNP), 543
 cașexie cardiacă, 540
 edem cardiac, 538 cauze, 537
 cronică, 535
 înainte, 536
 randament mare, 535-536
 partea stângă, 536
 putere scăzută, 535-536
 management, 540--542
 milrinone, 541
 contractilitate miocardică, 535
 remodelare miocardică, 535
 ortopnee, 537
 dispnee paroxistică nocturnă, 538
 precipitantă, 537
 preîncărcare, 535
 insuficiență cardiacă refractară, 542-543
 partea dreaptă, 536
 Zgomote inimii, 539
 ritm, 539 galop, 539
 cvadruplu, 539 triplu, 539
 Boli legate de căldură, 769-771
 leziune termică prin efort, 770
 crampe de căldură, 769
 epuizare termică, 770
 edem termic, 770
 insolație, 770--771
 factori predispozanți, 769
 sindromul Heerfordt-Waldenstrom,
 vezi Sarcoidoza
 Corpurile lui Heinz, 4
Helicobacter pylori, 675
 teste, 679
 tratament, 676
 Hemibalism, 373
 Hemiplegia, 317-318
 Purpura Henoch-Schonlein, 733
 Trombocitopenie indusă de heparină, 90, 106, 110
 Encefalopatie hepatică, 462--465
 cronică, 462
 encefalopatie portosistemică, 462--465
 Insuficiență hepatică, 440--442
 complicații, 441 fulminante, 440--442
 subacută, 442
 Hidrotoraxul hepatic, 452-453
 Tractul de ieșire venoasă hepatică, 480
 Antigenul de suprafață al hepatitei B, 440
 Purtător cronic, 895-897
 Carcinom hepatocelular, 484
 Hepatom, 486
 Sindromul hepatorenal, 465--466
 Sferocitoză ereditară, 26---27
 Sindroame de hernie, 335
 Virusurile herpetice, 875
 boli, 875t
 Herpes zoster, 384-385
 Hernie de hiatus, 676
 alunecare, 676
 Hicough, 663-664
 Sistem HLA, 279-280
 gene, 279
 funcții imune, 280
 semnificație, 280
 Boala ankilostomosului, 925
 sindromul Homer, 331
 Corpurile Howell-Jolly, 4
 Virusul imunodeficienței umane, 280
 seroconversie acută, 283-284
 etiologie, 281
 Complexul de demență SIDA, 287
 Complexul legat de SIDA, 284
 medicamente antiretrovirale, 289-290
 indicații, 291
 inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază, 290
 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, 290
 inhibitori de protează, regimuri antiretrovirale 290--291, 291-292
 medicamente antituberculare, 293-294
 cancere, clasificare 284t, 339
 categorii clinice, 280--281
 boală constituțională, 284
 meningită criptococică, 28285
 diagnostic
 candida, 289
 criptococ, 289
 citomegalovirus, 289
 herpes zoster, 289
 H. simplex, 289
 toxoplasma, 289
 diaree, 286
 lucrători sanitari, 295-296
 infecții, 287
 boli neurologice, 287-288
 limfadenopatie generalizată persistentă, 284
 Pneumocystis carinii, 285
 profilaxia post-expunere, 295-296
 sarcina, 294
 limfom primar al SNC, 288
 leucoencefalopatie multifocală

- progresivă,
 287
 ciclu de replicare, 281-282
 retinită, 288
 spectru, 283
 encefalita toxoplasmatică,
 287-288 transmisie, 283
 Papilomavirusuri umane, 877-
 879
 Răspunsul imun umoral, 267
 Boala hidatică, 922-923
 Hidropneumotorax, 259f
 semne fizice, 259-260
 Hiperaldosteronism, 958
 primar, 958-959
 secundar, 959
 Hipercalcemie, 953
 Criza hipercalcemică, 953
 Encefalopatie hipercapnică,
 117-118 Sindrom
 hipereozinofil, 155-156
 Hiperpotasemie, 834
 Paralizie periodică
 hiperkaliemică, *vezi* mai jos
 Canalopatii, muschi
 scheletici
 Hiperlipidemie, 990--996
 sechestranți ai acizilor biliari,
 994
 cauze, 992
 fibrați, 995
 Inhibitori ai HMG-CoA
 reductazei, management 994,
 992-993
 niacina, 994
 factori de risc, 992
 statine, 994
 Hipernatremie, 829-830
 Hiperparatiroidism, 951
 clasificare, 951-953
 caracteristici clinice, 952
 Hiperprolactinemie, 941
 Pneumonită de
 hipersensibilitate, 199
 caracteristici clinice, 20)
 definiție, 199
 investigații, 2[^]20 1
 tratament, 20 1
 Hipersplenism, 66
 Hipertensiune arterială, 608
 etiologie, 609t
 clasificare, 609
 complicații, 611
 terapie medicamentoasă, 612-
 616
 primar, 609, 612, 622
 secundar, 609
 hipertensiune arterială
 malignă, 611 Urgențe
 hipertensive, 618-619
 Encefalopatie hipertensivă, 617
 Hipertermie, 771
 Hipertiroidism, 944
 medicamente antitiroidiene,
 946
 oftalmopatie, 945
 patogeneza, 944-945
 mixoedem pretibial, 945
 iod radioactiv, 947
 tratament chirurgical, 947
 Cardiomiopatie hipertrofică,
 634 Hiperuricemie, 750--752
 Hipervitaminoza D, 778
 Hipokaliemie, 833-834
 Paralizie periodică
 hipokaliemică, *vezi* mai jos
 Canalopatii, hiponatremie
 musculară scheletică, 827-828
 Hipoparatiroidism, 954
 Hipopituitarism, 936---937
 Hormoni hipotalamici, 936
 Hipotermie, 773
 Hipotiroidism, 947
 mixoedem facies, 948
 manifestări neuropsihiatrice,
 949 primar, 948
 secundar, 948

Hipoxemie, 118-119

Isteria, 796

Sindromul Briquet, 796-797

tulburare de conversie, 797

tulburare de disociere, 797

eu

Hipertensiune intracraniană idiopatică, 334

Purpura trombocitopenică

idiopatică, 91-94 acută, 92t

cronică, 92t diagnostic, 92

tratament, 92-94

globulină anti-RhD, 93

corticosteroizi, 92 terapie

imunosupresoare, 93

imunoglobulină

intravenoasă, 93

splenectomie, 93

Sindromul de malabsorbție tropicală idiopatică, *vezi*

Tropical sprue

Reacții imune, 275 anafilactice,

275t anticorpi, 275t mediate

celular, 275t citotoxice, 275t

medicate de complex imun,

275t stimulatoare, 275t

Purpura trombocitopenică

imună, 92

Imunitate, 265-266 înăscut,

265-266

componente celulare, 266

Imunoglobuline, 270-271

funcții, 271-272

Medicamente imunosupresoare, 849

Impotența, 963-964

Mononucleoza infecțioasă, 876

Virusul Epstein-Barr, 876

Testul Paul Bunnell, 876

Endocardită infecțioasă, 583

acută, 583-584 organisme

comune, 585

leziuni Janeway, 586

ganglioni Osler, 586

postoperator, 583-589 factori

predispozanți, 584-585

profilaxie, 583

Pete Roth, 586 hemoragii în

așchii, 586 subacute, 583

Boala inflamatorie intestinală,

702 complicații, 707t boala

Crohn, 707 colită ulceroasă,

708

Boli inflamatorii musculare,

702 Gripa, 135-137

Murmururi nevinovate, 661

Sindromul de rezistență la

insulină, 989

Interferon a-2b, 447

interferoni, 273

Interleukins, 272

Oftalmoplegia internucleară,

329-330

Boli pulmonare interstițiale,

236-239 etiologie, 236-237

caracteristici clinice, 237

definiție, 236

Boli pulmonare interstițiale

(*Continuare*) fibroza

pulmonară idiopatică, 237

investigații, 238-239

tratament, 239

Prolapsul discului

intervertebral, 397-398

Ulcere intestinale, 702

hemoragie intracerebrală, 362-

363

Presiune intracraniană, 334-336

Anemie prin deficit de fier, *vezi*

Anemia Sindromul intestinului

iritabil, 697-699 predominant

durere, 699

Colita ischemică, 694-699 {595

Boala cardiacă ischemică, 590

etiologie, 591 factori de risc,

591-592

Ivabradină, 597

J

Leziuni Janeway, 590

Janus kinaze, 39

Encefalita japoneză, 887-888

Icter, 421-424, 429-431

colestatic, 430-431

caracteristici clinice, 430, 431

hiperbilirubinemie conjugată,

421 hemolitic, 430

hepatocelular, 430, 432

obstructiv, 432 neconjugat,

hiperbilirubinemie

Fenomenul Jud-Basedow, 951

Presiunea venoasă jugulară,

499-501 1 test de reflux

abdominojugular, 500-501

anomalii în formă de undă,

500 reflux hepatojugular, 500

presiune venoasă jugulară

crescută, 500

Artrita reumatoidă juvenilă, 724

Aparatul juxtaglomerular, 840-

841

K

Kala-azar, 919-920

amfotericină B, 920

investigații, 919 miltefozină,

920 pentamidină, 920

antimoniale pentavalente, 920

leishmanioză viscerală, 919-

920

Sindromul Kartagener, 220-221

Inel Kayser-Fleischer, 475-476

Keratoconjunctivita sicca, 725-

726

Kernicterus, 372

Rinichi, 840

funcții, 840t nefron, 840f

sindromul Klinefelter, 821-822

Psihoza lui Korsakoff, 786

Semnul lui Kussmaul, 499

L

- Intoleranță la lactoză, 691
- celule Langerhans, 266
- Limfocite granulare mari, 266
- Sindromul medular lateral, 356
- Mixom atrial stâng, 658--660
- Leishmanioza, 918-919
- boala Lenegre, 525
- Lepra, 902
 - indice bacterian, 903
 - determinat, 903
 - eritem nodos lepros, 902-906
 - nedeterminat, 903
 - lepromatos, 904 test
 - lepromină, 905 indice
 - morfologic, 903 multibacilar, 905-906 paucibacilar, 906t
 - reacție inversă, 905, 906
 - Indicele SFG, 903
 - tratament, 905-906
 - tuberculoid, 903-904
 - reacție lepra de tip 1/tip 2, 905
- Leptospiroza, 906
 - investigații, 907-908
 - tratament, 908
- Leucemii, 42
 - acută, 42t
 - limfoblastic acut, mielogen
 - acut 42t, transplant de măduvă osoasă 47t, 45
 - caracteristici clinice, 43-44
 - definiție, 43
 - investigații, 44 meningită leucemică, 44 management, 44-46
 - etiologie, 43
 - aleucemic, 48
 - limfocitar cronic, 59-61
 - Stadializarea Binet, 60
 - caracteristici clinice, 59
 - Stadializare clinică, 60
 - investigații, 59 tratament, 59
 - mieloid cronic, 51 fază accelerată, 54t a-interferon, 62 criză blastică, 54t
 - transplant de măduvă osoasă, 53 mesilat de imatinib, 53 tratament, 53 vs mielofibroză, 56
 - clasificare, 42 leucemie cu celule păroase, 61--62
 - cladribină, 61
- Reacția leucemoidă, 48
- boala Lev, 525
- Endocardita Libman-Sacks, 590
- Infestarea cu păduchi, *vezi*
- Pediculosis Lipoproteins, 990
 - transport, 991
- Livedo reticularis, 741
- Ficat, 421
 - albumină, 423
 - fosfatază alcalină, 422-423
 - aminotransferaze, 422
 - biopsie, 424
 - factori de coagulare, 423
 - teste funcționale, 424t
 - funcții, 421
 - y-glutamil transpeptidaza, 423 globuline, 423

Abces hepatic, 485--486
 piogen, 485-486
 Lobii creierului, 362
 Sindromul Loeffler, *vezi*
 Sarcoidoza Lorcaserin, 790
 Sângerare gastrointestinală
 inferioară, 695
 Leziunea neuronului motor
 inferior, 316
 Lumbago, 397
 Puncție lombară, 325
 formare, 326
 funcții, 326
 Abces pulmonar, 221-223
 complicații, 222
 sindromul Lutembacher, 644
 Limfadenopatie, 113-115
 diagnostic diferențial, 113-115
 Limfocite, 266
 Limfogranulom venereum, 930
 Limfoame, 66-67
 Limfom/leucemie cu celule T la
 adulți, 74 Limfom Hodgkin, 67
 Clasificare Ann Arbor,
 clasificare 72, 57-58
 manifestări clinice, 67-68
 stadializare clinică, 68
 investigație, 68
 management, 69-70
 Febra Pel-Ebstein, 67 de ani
 Reed-Sternberg (**RS**) , 68t
 vs boala Hodgkin, 68 de ani
 vs limfomul non-Hodgkin,
 73 limfomul non-Hodgkin, 73
 celula mare anaplastică, 71
 Burkitt, clasificare 73-74,
 70-71 caracteristici clinice,
 73-74 management, 72
 celule de manta, 71 țesut
 limfoid asociat mucoasei
 (MALT), 75
 micoza fungoide, 75

M
 M-proteină, 76
 paraproteină, 76
 patogeneză, 76 patologie,
 76 radiografie, 81
 insuficiență renală, 79
 tratament, 79
 colangiopancreatografia
 prin rezonanță magnetică,
 426
 ficat gras, 434t
 hepatită alcoolică, 443t
 ciroză alcoolică, 449
 Imagistica prin rezonanță
 magnetică, 323-325
 Complex major de
 histocompatibilitate, 279
 Sindrom de malabsorbție,
 685-688 etiologie, 686-687
 caracteristici clinice, 687
 investigații, 687-688
 Maladie de Roger, 64^6--
 {}47
 Malaria, 910
 algid, 914
 anemie, 913
 Malaria (*Continuare*) febră
 de apă neagră, 913
 malaria cerebrală, 913
 chimioprofilaxie, 917
 chimioterapie, 914 colaps
 circulator, 914 diagnostic,
 921 diseminat
 intravascular
 coagulare, 9 14
 tulburări, 914
 epidemiologie, 9 10-9 11
 malaria falciparum, 912
 lichid, 914 hemoglobinurie,
 9 14 hiperparazitemie, 914
 hiperpirexie, 914
 hipoglicemie, 913-914 ciclu
 malign, plasmodium,
 terțian 914 910 prevenire, 9

Meningitis (*Continued*)
 prophylaxis, 381
 pyogenic, 378-381
 steroids, 381 viral, 383
 Mental retardation,
 821,822-823 Mesenteric
 artery occlusion, 716
 Metabolic acidosis, 836-
 -837 Metabolic alkalosis,
 837
 Methaemoglobinaemia,
 32 Methanol poisoning,
 763-764 ethanol, 764
 Methotrexate, 808-809
 Microalbuminuria, 841
 Microscopic
 polyangiitis, 747
 Microvascular angina,
 592-597 Migraine, 338-
 342
 classification, 339
 precipitating factors,
 339 treatment, 340
 Mild cognitive
 impairment, 322-323
 Miliary tuberculosis, 181
 types, 181-182
 classical, 182
 cryptic, 182
 diagnosis, 182-183
 non-reactive, 182
 Mitra! regurgitation, 568
 aetiology, 568 clinical
 features, 569-570
 complications, 57 I
 pathophysiology, 568
 severity, 570
 Mitra! stenosis, 560
 aetiology, 561 clinical
 features, 562-565
 complications, 566
 juvenile, 560-567
 mitral facies, 563
 mitral valve, 560

17 edem pulmonar, 914
 vindecare radicală, 917
 insuficiență renală, 913 stabilă,
 910 instabilă, 911 ascita
 malignă, 472 hipertermie
 malignă, 772 pustulă malignă,
vezi febra antrax Malta, vezi
bruceloză . vezi Testul
 tuberculonic boala Marie-
 Strumpel, *vezi* Spondilita
 anchilozantă
 Rujeola, 873-874
 Petele lui Koplik, 873
 ROR , 874
 Mase mediastinale, 233-235
 Mediastin, 231-232 anterior,
 232 mijloc, 232 posterior, 232
 superior, 232
 Mediterana, *vezi* Bruceloză
 Anemiile macrocitare
 megaloblastice, *vezi* Anemia
 sindromul Meigs, 473
 BĂRBAȚI 1.952
 MEN2A, 952
 MEN2B, 952
 boala Meniere, 663
 Meningita, 377-378
 etiologie, 378 antibiotice,
 380-381 Semnul piciorului
 Brudzinski, 379 Semnul
 gâtului Brudzinski, 379
 clasificare, 377-378
 complicații, 38 1 Constatări
 LCR, 386 *H. influenzae*, 379
 Semnul Kernig, 379
 necogenecke, rigiditate,
 monocytogenes 937 *N.*
 meningitidis, 378
 pneumococic, 378

- Tahicardie atrială multifocală, 511
- Mielom multiplu, 76---80
 Proteina Bence-Jones, 76
 Pr_{microglobulină}, 78
 caracteristici clinice, 77
 diagnostic, 77
 imunopatologie, 76
 investigații, 78 lanț ușor, 77
 Banda M, 76
 M-component, 76 M-proteină, 76 paraproteină, 76 patogeneză, 76
 patologie, 76 factori de prognostic, 73 radiografie, 81 insuficiență renală, 76
 tratament, 79
- Mielom multiplu, mocnit, 81-82
- Atrofie multiplă a sistemului, 130
- oreion, 875
- sindromul Munchausen, 797
- Murmur, 654
 continuu, 66 lt
 ejecție sistolică, 654
 diagnostic diferențial, 654-657 sindromul spatelui drept, 65 ^6 57 inocent, 661
 diastolică mijlocie, 658
 Carey-Coombs, 659
 diagnostic diferențial, 659--061 pansistolic, 657--058
 diagnostic diferențial, 659--061 zumzet venos, 661
- Intoxicație cu ciuperci, 765
- Miastenia gravis, 412
 test de edrofoniu, 413 test de tracțiune, 413
- Micobacterii, 159
 boli, 159-160
 micobacterii, altele decât
- Myocardial infarction, 598--006
 antithrombin therapy, 603
 aspartate aminotransferase, 599
 clinical features, 598
 complications, 598-599 creatine kinase, 599 electrocardiogram, 599 lactate dehydrogenase, 599
 management, 600-605
 myoglobin, 599 percutaneous coronary intervention, 603--004
 right ventricular infarction, 605
 thrombolytic therapy, 603
 contraindications, 603
 indications, 602--003
 thrombolytic agents, 602
 troponins, 599-600
 Myocarditis, 629-631
 viral. 631
- Myoclonus, 373-374
- Myotonic dystrophy, 415
- Myxoedema, *see* Hypothyroidism
- Myxoedema coma, 949
- Myxoedema madness, 949
- N**
- Natural killer cell, 266 acquired, 266-269 adaptive, 266---269
 cell-mediated immune response, 268 humoral immune response, 267
 mechanism, 268 primary response, 267t secondary response, 267t
- NDM-1, *see* New Delhi metallo-(3-lactamase
- Neck stiffness causes, 382
 viral, 382
- Nelson's syndrome, 958
- Neoadjuvant chemotherapy, 808
- Nephrotic syndrome, 847-849
 causes, 848 investigations, 848-849 management, 849
 membranous
- tuberculoza, 159
 netuberculoase, 255-256
- Sindrom mielodisplazic, 57-59 etiologie, 57 clasificare, 57-58 diagnostic; 58
 anemie refractară, 12
 cu explozii în exces, 58
 cu sideroblaste, 58
 tratament, 59
- Mielofibroză, 56
 metaplazie mieloidă agnogenă, 54 cauze, 54-56
 caracteristici clinice, 55
 investigații, 55
 mielofibroză cu metaplazie mieloidă, 40 tratament, 55-56
 vs leucemie mieloidă cronică, 57
- Neoplasme mieloide, 37
- Mielopatie, 394
 extradural, 394
 intradural, 394
 intramedulară, 394
- Boli mieloproliferative, 37
- Neoplasm mieloproliferativ, 37
- Neurosifilis (*Continuare*)
 meningeal, 387-388
 meningovascular, 388
 tabes dorsalis, 388
- Neutropenie, 40-41 cauze, 40-41 tratament, 41
- New Delhi metalo-(3-lactamaza, 909
- Nicorandil, 597
- Fibroza portală non-cirotică, 479
- Infarct miocardic fără supradenivelare ST, 606--608
- Northern blot, 489
- O**
- Obezitate, 787-790 leptina, 788 orlistat, 789-790

sibutramină, 789
 Obstrucție, 201-202, 218,
 233, 480
 Boli pulmonare profesionale,
 240-241
 Edem, 830
 Cardiac, 831
 hepatic, 832
 renale, 831
 Intoxicatia cu Oleander, 765-
 766
 Oliguria, 841
 Oncogene, 812
 Sindromul creierului organic,
 320 demență, 322
 Intoxicație cu organofosfați,
 389 sindrom intermediar,
 761
 Intoxicație cu organofosfor,
 761-762 Nodurile lui Osler,
 590
 Osteomalacia, 780-781
 Osteoporoza, 781-783
 Oxigenoterapia, 131-132
 pericole, 131-132 indicații,
 131 tehnică, 131-132

P

Palpitații, 490-491
 Ascita pancreatică, 472
 Pancreatită, 710-715
 Pancreatită, acută, 710-713
 Pancitopenie, 22
 cauze, 22
 caracteristici clinice, 22-24
 diagnostic, 23
 management, 23-24
 Edem papilar, 327
 Paralizia agitantă, *vezi* boala
 Parkinson
 Paraplegia, 390
 în extensie, 390-392
 în flexion, 390-392
 Hormon paratiroidian, 775-
 776

Febră paratifoidă, *vezi* Febră
 enterică
 Paricalcitol, 780
 Parkinsonism, 367-371
 clasificare, 482
 idiopatic, 367-371
 boala Parkinson, 367
 Ductus arteriosus patent, 643
 Sindromul Patterson-Kelly,
 8-12, 674

- Pediculoza, 309-310
 Pelagra, 786-787
 Pemfigus vulgar, 311
 Ulcer peptic, 676 etiopatogenie, 677 antiacide, 679 caracteristici clinice, 678 compuși de bismut coloidal, 681 subsalicilat de bismut, 681 subcitrat de bismut coloidal, 681 ulcer duodenal, 677 ulcer gastric, 677
 Antagoniști ai receptorilor H₂, 679-680 cimetidină, 680 esomeprazol, 680 famotidină, 680 lansoprazol, 680 misoprostol, 681 nizatidină, 680 omeprazol, 680 pantoprazol, 680 rarazoledină, 680 rarazoledină, 680
 analogi de prostaglandine, 681 ulcere de stres, 678 chirurgie, 680 tratament, 679
 Colangiografie transhepatică percutanată, 425-426 bilirubin-UDP-glucuronozil-transferaza, 427 excreție, 426 transport, 426
 Revărsat pericardic, 637-638
 Pericardită, 638-639, 640 constrictiv, 640 tuberculos, 638-639
 Cardiomiopatie peripartum, 633 boala Still cu debut la adult, 723-724
 Transplant de celule stem din sângele periferic, 49-50
 Dializa peritoneală, 859-860 ambulatoriu continuu, 860 ciclist continuu, 860
 Sindromul Peutz-Jeghers, 697
 Feocromocitom, 963
 Farmacogenetică, 815
 Pharmacogenomics, 815-816
 Fentermină-topiramă, 790
 Cromozomul Philadelphia, 51-54
 Infecție cu oxiuri, 923-924
 Apoplexia pituitară, 939
 Glanda pituitară, 935 anatomie, 935 hormoni, 1-2
 Tumori hipofizare, 939-940 macroadenoame, 939 microadenoame, 939
 Pitiriazis versicolor, 313
 Ciuma, 892-893 bubonic, 892 pneumonic, 892 septicemică, 892
 Reflexul plantar, 316
 Tulburarea celulelor plasmatică, 75-76
 Plasmacitom, 82 plasmacitom solitar al osului, 82 plasmacitom extramedular solitar, 82
 Trombocitele, 84
 Revărsat pleural, 247 cauze, 247 chilotorace, 254 chilos, 254 clasificare, 247 eozinofil, 255 exudat, 247 exudat vs transudat, 249t semnul/triunghiul lui Grocco, 248 hemoragic, 253-254 criterii maligne 253-254, 253, 253 parapneumonic, 254 postpneumonic, 254 pseudochilos, 255 subpulmonic, 252 sinpneumonic, 254 transudat, 247
 Plummer-Vinson (disfagie sideropenică: sindromul Patterson-Kelly), 8-12, 674
 Pneumoconioze, 241 boli legate de azbest, 241-242 azbestoză, 241 mezoteliom, 242
 pneumoconioza lucrătorului cărbunelui, 242 sindromul Caplan, 243 fibroză progresivă masivă, 243 simplă, 243
 silicoză, 243-244 accelerat, 244 acut, 243 cronic, 243
 Pneumonie, 143t actinomicoză, 153 aspirație, 156---158 bacteriană, 157-158 chimică, 157 bronhopneumonie, 154 clasificare, 143-145 aspirație, 144 atipică, 144 bronhopneumonie, 143 interstițială, 143 lobară, 143t necrozantă, 144 primară, 143-144 secundară, 144 supurată, 143-148 caracteristici clinice, 145 complicații, 146
 Friedlander, 151-152, indicații pentru internare, 151-154 143
Klebsiella, 151-152
Legionella, 152-153 boala legionarului, 152-153 lobar, 148-151 nosocomial, 158-159 pneumococic, 148-151 stafilococic, 151 tratament, 146---148 vital. 153
 Pneumotorax, 256 etiologie, 256 catamenial, 259
 Pneumotorax (*continua*) clic, 259 constatări

- radiologice, 257 spontane, 257
- închis, 258
- deschis, 258
- recurent, 259
- tensiune (valvulară), 258-259
- Otrăviri, 753-774 cărbune
- activat, 755 diureză alcalină,
- 755 antidoturi, 753-756
- catartice, 755 diagnostic, 753-
- 754 dializă, 756 lavaj gastric,
- 755 decontaminare intestinală,
- 754 doze multiple, 754
- activate 755
- osmolol gap, 117 resuscitare,
- 753 stabilizare, 753 sirop de
- ipecac, 754 - 755 toxidromi,
- 753-754
- irigarea întregului intestin,
- 755
- Poliarterita nodoasă, 746---747
- Poliartrita, 717
- Boala polichistică de rinichi,
- 887-888 adult, 894 infantil,
- 894
- Policitemie, 37 absolută, 37
- cauze, 38 clasificare, 38
- caracteristici clinice, 38
- eritremie, 38 primară, 37
- relativă, 37 secundară, 37
- Policitemia vera, 38-40
- caracteristici clinice, 38
- complicații, 40 diagnostic, 199
- primar, 40 secundar, 40
- tratament, 40
- Reacția polimerazei în lanț, 870
- Polimialgia reumatică, 745-746
- Polimiozită, *vezi*
- Dermatomiozită
- Poliuria, 841
- Hipertensiune portală, 455
- etiologie, clasificare 455-459,
- 456 complicații, 459
- patogeneză, 456
- Anatomia sistemului venos
- portal, 455
- Tomografia cu emisie de
- pozitroni, 810-81 I
- Artrita reactivă post-
- streptococică, 555
- Coloana posterioara, 400
- boli, 400
- Semnul lui Romberg, 400 de
- senzații, 400
- Sindromul de encefalopatie
- reversibilă posterioară, 389
- Dischinezie ciliară primară, 220
- Hipertensiune pulmonară
- primară, 622

- Scleroza sistemică progresivă, 725
 sindromul CREST, 742
 difuz, 742
 localizat, 742
 morphoea, 742
 sclerodermie, 742
 Prolactinom, 941
 Proteinurie, 841 Proto-oncogene, 812 Inhibitori ai pompei de protoni, *vezi* Prurit ulcer peptic, 299-300
 Pseudo-gută, 752
 Pseudobronșiectazie, 219 Colită pseudomembranoasă, 695-697
 Psoriazis, 300-301
 Artrita psoriazică, 730
 Vărsături psihogenice, 697-698
 Ptosis, 327-328
 Pediculoza pubiană, 309-310
 Embolie pulmonară, 626-629
 D-dimer, 628f
 Doppler, 628
 electrocardiogramă, 628
 scanare de perfuzie, 628
 angiografie pulmonară, 628
 caracteristici radiologice, 628
 CT spirală toracică, 628
 terapie trombolitică, 629
 Eozinofilie pulmonară, 154-156
 Fibroza pulmonară, 235
 focal, 235
 interstițial, 235
 înlocuire, 235
 Teste funcționale pulmonare, 122
 analiza gazelor din sângele arterial, 123
 capacitate de difuzie, 124
 teste de efort, 124
 curbele debit-volum, 123
 factor de transfer de gaz, 212
 volum pulmonare, 122-123
 reversibilitatea limitării fluxului de aer, 122
 capacitate ventilatorie, 122
 Granuloame pulmonare, 246
 Hipertensiune pulmonară, 619
 etiologie, 619-620
 caracteristici clinice, 620-621
 fiziopatologie, 620
 1 trate pulmonare cu eozinofilie, 154
 Edem pulmonar, 532-534
 cardiogen, 532t
 edem pulmonar hipertensiv, 532
 edem pulmonar hipotensiv, 532
 necardiogen, 532
 nici edem pulmonar m otensiv, 532
 Edem pulmonar, reexpansiune, 132
 Stenoză pulmonară, 582-583
 Tuberculoză pulmonară, 160
 bacili acido-rezistenți, 166
 rezultate fals negative, 168
 rezultate fals pozitive, 168
 microscopie fluorescentă, 167-168
 medicamente
 antituberculoase, 171
 bactericide, 171
 rifabutină, 172
 rifapentină, 173
 sterilizante, 171
 Tuberculoză pulmonară (Continuare) curs scurt, 174
 efecte secundare, 173
 evaluarea activității, 169-170
 chimioprofilaxie, 184-185
 indicații, 184-185
 primare, 184
 secundare, 184
 fenomenul căderii și creșterii, 174
 hemoptizie, 166
 postprimar, 162-166
 caracteristici clinice, 163-164
 complicații, 164
 investigații, 164-166
 patogeneză, 162
 patologie, 163
 prevenire, 207
 primar, 160
 complicații bronșice, 162
 manifestări clinice, 161
 diagnostic, 162
 eritem nodos, 161
 soarta, 161-162
 Complexul lui Ghon, 160-162
 patogeneza, 160-161
 patologia, 160-161
 complex primar Ranke, 160-162
 radiografie, 163
 recidiva, 175
 categorii de tuberculoza, 176-177
 liealmenl. 175
 examenul frotiului de spută, 166
 colorație cu fluorocrom, 167-168
 metoda Ziehl-Neelsen, 167
 Pulsus paradoxus, 497-498
 Bazofilie punctată, 489
 Pirexie de origine necunoscută, 867-868
 etiologie, 867-868
 abordare, 868
 clasic PUO, 867
 asociat HIV, 867
 teste de laborator, 868
 neutropenic, 867
 nosocomial, 867
 Artropatia pirofosfatică, 752
R
 Sindromul Ramsay Hunt, 332-333
 Ranolazină, 596
 Fenomenul lui Raynaud, 649
 Ritmii de reintrare, 511
 Artrita reactivă, 728-729
 Factor VII recombinant activat, 100
 Nefropatie de reflux, 848
 Esofagita de reflux, 488
 sindromul Reiter, 728
 Boala osoasa renala, 779

- Clearance-ul renal, 844
 Glicozurie renală, 968
 Transplant renal, 860-861
 Tuberculoză renală, 866
 Renin, 841
 înlocuire renină-angiotensină-aldosteron, 465
 Acidoza respiratorie, 837-838
 Alcaloză respiratorie, 838
 Enzime de restricție, 869
 Cardiomiopatie restrictivă, 633-634
 Cianoză diferențială inversată, 644
 Sindromul Reye, 443
 Febră reumatică, 553-559
 etiologie, 553
 manifestări clinice, 554-556
 cardită, 555-556
 Carey-Coombs murmură, 555
 Artrita Jaccoud, 555
 diagnostic, 557-558
 criteriile Jones, 558
 management, 558-559
 patogeneza, 585-586
 patologie, 585-586
 Celule gigantice Aschoff, 554
 prevenire, 559
 coree reumatică, 559-560
 Coreea lui Sydenham, 559-560
 Poliartrita reumatoidă, 717-721
 manifestări articulare, 717-718
 corticosteroizi, 721
 diagnostic, 719
 medicamente antireumatice modificatoare de boală, 720
 D-penicilamină, 720
 etanercept, 721
 aur, 720, 730
 hidroxiclorochină, 720
 metotrexat, 720
 sulfasalazină, 720
 manifestări extraarticulare, 718-719
 Sindrom Felty, 719
 hematologic, 719
 neurologic, 718-719
 noduli, 718
 oftalmologic, 719
 osteoporoză, 719
 pleuropulmonar, 718
 vasculită, 718
 imunosupresoare, 721
 investigații, imuno-arta juvenilă, imuno-arta juvenilă
 2720 pleuropulmonar, 724-725
 Factorul reumatoid, 721-722
 Rahitism, 7700778
 Pete Roth, 590
 Sindromul Rotor, 433
 Infecție cu viermi rotunzi, 924
 Rubeola, 873-874
 congenital, 874-875
 sindrom extins, 874-875
 s
 Dansul Sfântului Vitus, 556
 Intoxicație cu salicilat, 764-765
 Sarcoidoza, 244
 manifestări extrapulmonare, 245
 Testul Kveim, 245
 manifestări pulmonare, 245
 caracteristici radiologice, 245-246
 Testul Schilling, 18
 Schizofrenie, 791
 etiologie, 792
 simptome de prim rang, 792

- Schizofrenie (*continua*)
 simptome negative, 792
 tipuri, 792
- Sciatică, 397
- Sclerodermie, *vezi* Scleroza sistemică progresivă
- Scleroterapie, 460
- Înțepături de scorpion, 760-761
- Intoxicarea cu scrombrotoxină, 897
- Scorbut, 784
- Sepsis, 870
- Șoc septic, *vezi* Șoc
- Sindromul serotoninergic, 773
- Boala serului, 279
- sindromul Sheehan, 938
- Soc, 525
 anafilactic, 526
 cardiogen, 526
 manifestări clinice, 528
 hipovolemice, 526
 neurogenice, 526
 fiziopatologie, 527
 septic, 526
 amine simpatomimetice, 526
- Statură mică, 937-938
- Secreția SIADH, 828
- Sindromul eutiroidian bolnav, 949-950
- Anemia falciforme, 29-32
 caracteristici clinice, 30
 investigații, 31
 management, 31-32
 patogeneza, 30
- Anemii sideroblastice, *vezi* Anemia
- Disfagia sideropenică, 674
- Silicoză, *vezi* Pneumoconioză
- sindromul Sjogren, 725
- Apneea în somn, 128-131
 somn central, 130-131
 caracteristici clinice, 129
 fiziopatologie, 129
 studiul somnului, 130
- tratament, 130
- somn obstructiv, 129-130
- sindromul pickwickian, 129
- Tulburări de somn, 803-805
 insomnie, 803-804
 tulburări de respirație legate de somn, 803 narcolepsie, 803
 tulburări de ritm circadian, 803 parasomnii, 803
 tulburări de mișcare legate de somn, 803
- Variola, 890-892
- Șarpe, 756-760
 tratament antivenin, 759
 colinergice, 760
 manifestări clinice, 757-758
 cobra, kraits, 757 prim ajutor, 758-759 investigații, 758
 otrăvitori, 756-760 șerpi de mare, 758 vipere, 757-758
- Valproat de sodiu, 372
- Southern blot, 869
- Leziuni ocupatoare de spațiu, 337-338
- Ataxie spinocerebeloasă, 376-377 Splenomegalie, 62
 masiv, 62
- Spondilita, 398-399
- Spondiloză, 398-399
- Peritonită bacteriană spontană, 468
- Sindromul de șoc toxic stafilococic, 305 Status epilepticus, 350-351 1 tratament, 350-351
- Sindromul Stevens-Johnson, 304
 leziuni ale irisului, 304
 boala lui Still, 723
 cu debut la adult, 723-724
- Atacurile Stokes-Adams-Morgagni, 525 Stomatită, 787
- Scaun, 721
 sânge ocult, 722
- Examinarea scaunului, 721
- Sindromul spatelui drept, 654
- Ulcere de stres, 678
- AVC în evoluție, 355-356
- Strongyloidiasis, 926-927
- Degenerare combinată subacută, 400-401 Tiroidită subacută, 950
- Tiroidita subacută, *vezi* tiroidita lui de Quervain
- Hemoragie subarahnoidiană, 360-361 Abuzul de substanțe, 797-798 Dependența de substanțe, 797
- Sumatriptan, 341
 profilaxie, 342
- Galop însumat, 505
- Sindromul venei cave superioare, 232-233 Gripa porcină, *vezi* Gripa H1N 1
- Coreea Sydenham, 372, 556, 559-560 diagnostic, 557-558 Criteriile Jones, 558
 management, 558-559
 prevenire, 559
- Amine simpatomimetice, 526, 529 adrenalină, 530
 dobutamina, 530 dopamină, 530 izoproterenol, 530
 noradrenalina, 530 fenilefrină, 530
- Sincopa, 491-493
 cardiac, 492 indus de medicamente, 493 ortostatic, 492-493 postural, 49 I
 vasovagal, 492
- Sindromul hormonului antidiuretic inadecvat (SIADH), 828-829
- Sindromul X, 989
- Sifilis, 931
 cardiovasculare, 653, 932
 congenital, 932-933
 devreme, 932
 târziu, 932

stigmat, 933
 diagnostic, 933
 latent, 932
 târziu, 932
 asimptomatic, 932
 cuaternar, 932
 terțiar, 932
 management, 933-934
 primar, 933
 secundar, 933
 Siringomielie, 398
 anestezie suspendată
 disociată, 398
 Inflamație sistemică, 527
 leziune pulmonară acută, 131
 sindrom de detresă respiratorie
 acută, 132.527
 bacteriemie, 527
 infecție, 527
 management, 528-531
 sindrom de disfuncție de
 organe multiple, 527 sepsis,
 527
 șoc septic, 527
 sepsis sever, 527 sindrom de
 răspuns inflamator sistemic,
 527
 Lupus eritematos sistemic, 734
 anti-dsDNA, 736 anticorpi
 antinucleari, 736
 autoanticorpi, 734 738
 manifestări clinice, 734t

T

Taenia solium, 922
 Mucoproteina Tamm-Horsfall,
 841-842
 Celulele țintă, 4
 Tegaserod, 699 constipații-
 predominante, 699 diaree-
 predominante, 699
 Arterita temporală, 746
 Tetanie, 954
 Talasemii, 32-33

f3-talasemie majoră, 33
 caracteristici clinice, 33 forme
 comune, 32-33 genetică, 32-
 33 investigații, 33
 management, 33 talasemie
 intermediară, 34 talasemie
 minoră, 34
 Infecție cu vierme, 923-924
 Trombocitopenie, 89
 cauze, 89
 manifestări clinice, 89
 Testul Hess, 89 investigații,
 90-91 management, 91 test
 garou, 89
 Criza tiroidiană, 947
 Testele funcției tiroidiene, 943-
 944
 liber T3 , 943
 T4 liber , 943 scanare cu
 radionuclizi, 944 TSH seric,
 943 tiroglobulină, 944
 peroxidază tiroidiană, 944
 imunoglobuline stimulatorie
 tiroidiene, 944
 Criza tirotoxică, 947
 Tic, 374
 Tic douloureux, 330-331
 Tinea versicolor, 313
 Toleranță, 274
 sindromul Tourette, 374
 Megacolon toxic, 708
 Toxoplasmoza, 920-921
 congenital, 921
 infecție la gazda
 imunocompetentă, 921

- Toxoplasmoza (*continua*)
 infecție la gazda
 imunocompromisă, 921
 infecție oculară, 921
 Sunt portosistemic intrahepatic
 transjugular, 460
 Spațiul lui Traube, 264
 Diareea călătorului, 693
 Tremurături, 374-375
 Testul TRH, 943
 absorbția de iod radioactiv,
 943
 Trichuriasis, 924
 Regurgitarea tricuspidiană, 582
 Stenoza tricuspidiană, 660
 Semnul lui De-Carvalho, 660
 Nevralgie de trigemen, 330-331
 Trimetazidină, 597
 Eozinofilie pulmonară
 tropicală, 928
 Sindromul Meyers-
 Kouwenaar, 928
 sindromul Weingarten, 928
 Sindromul splenomegaliei
 tropicale, 917
 Sprue tropicală, 690-691
 Semnul Trousseau, 954-955
 Testarea tuberculină, 169
 corticosteroizi, 180
 rezistențe la medicamente,
 178
 multirezistent la
 medicamente, 179
 natural, 178
 primar, 178-179
 secundar, 178
 tranzitoriu, 187
 tubercule, 169
 Tuberculoză, 866
 renale, 866
 tractul urinar, 866
 Meningita tuberculoasă
 (TBM), 385-387
 Constatări LCR, 386
- Peritonita tuberculoasă, 638-
 639
 Revarsat pleural tuberculos,
 183-184 adenozin
 deaminaza, 184
 caracteristici clinice, 183
 investigații, 183-184
 management, 183-184
 patogeneza, 183-184
 Proteinurie tubulară, 84
 Tumor, 202, 224, 231, 233-
 235, 272-273, 336, 693-
 694, 811, 812, 939-940, 957
 Markerii tumorali, 806
 Necroza tumorală f actor-⁺,
 272-273 Gene supresoare
 tumorale, 812
 Febra tifoidă, *vezi* Febră
 enterică
 u
 Colita ulceroasă, 702-706
 etiologie, 702-706
 ASCA, 705
 caracteristici clinice, 703-
 704
 boala Crohn, 702
 investigații, 702-706
 pANCA, 705 patologia,
 702-706 abcese de criptă,
 703
 tratament, 705-706
 corticosteroizi, 705
 agenți imunosupresori,
 706 infliximab, 708
 micofenolat de mofetil,
 708 sulfasalazină, 708
 chirurgie, 706t
 Nediferențiat, 731
 spondiloartropatie, 731
 Febră undulantă, *vezi*
 Bruceloză Tulburări
 unifactoriale, 817-820
 Precauții universale, 295
 Angina instabilă, 606-608
- Sângerare gastrointestinală
 superioară, 670-672
 Leziunea neuronului motor
 superior, 392 Infecție
 urinară 850
 patogeneza, 845
 Urobilinogen, 42
 Urticarie, 275-276
- V**
 Reacția Van den Bergh,
 429 Sângerare variceală,
 459-462 Vasculită, 749
 clasificare, 749
 vasculita vaselor mici,
 749t
 Vasodilatatoare, 493t
 arteriolar, 547
 venoasă, 547
 Agenți vasopresori, *vezi*
 Amine
 simpatomimetice
 Zumzet venos, 661
 Defect septal ventricular,
 646
 Reflux vezicoureter, 850
 Calea vizuală, 328-329
 defecte de câmp, 329
 Vitamina B₁₂, 16
 deficit, 16-18
 Vitamina D, 775-776
 colecalciferol, 775-776
 ergocalciferol, 775
 Vitamina K, 103
 Vitamine, 407
 Epuizarea volumului, 826
 Vărsături, 663
 boala von Willebrand/ f
 actor, 99-100
 w
 Macroglobulinemie
 Waldenstrom, 83
 sindromul Wallenberg, 356
 Sindromul Waterhouse-

Friderichsen, 962-963
Granulomatoza Wegener, 748
Pierdere în greutate, 672-673
Sindromul Weil, *vezi*
Leptospiroza
sindromul Werner, 952
Encefalopatia lui Wernicke,
785-786
Western blot, 870

boala lui Whipple, 692
Infecție cu vierme, 924-925
Tuse convulsivă, 894-895
boala Wilson, 475
Efectul Wolff-Chaikoff, 944
Boala sortatorului de lână,
vezi Antrax

X

Xantocromie, 325
Xerostomia, 298-299

Y

sindromul Young, 220-221

Z

sindromul Zollinger-
Ellison, 682-683

Ediția a cincea

Cea de-a cincea ediție a acestei cărți este un must-have pentru toți studenții de licență la medicină, deoarece îi pregătește atât pentru examene de teorie, cât și pentru examene viva-voce. De asemenea, este util pentru studenții la stomatologie și asistență medicală. Structurată în format întrebare-răspuns, această carte prezintă un text concis, orientat spre examen, conform recomandărilor Consiliului Medical al Indiei și Universităților de Sănătate din întreaga țară.

Caracteristici esențiale

- Prezentarea exactă a textului în format întrebare-răspuns ajută la revizuirea rapidă înainte de examinare
- Subiecte prezentate în puncte cu casete, tabele, organigrame și diagrame adecvate pentru a facilita înțelegerea și revizuirea ușoară
- Revizuit, actualizat și consolidat pe larg pentru a ține pasul cu cele mai recente schimbări din domeniul medicinei
- Subiecte revizuite temeinic precum: anemie de boală critică, leucemii și limfoame, mielom multiplu, insuficiență respiratorie, tuberculoză, hemoragie alveolară difuză, revărsat pleural, accident vascular cerebral, hipertensiune arterială, sindroame coronariene acute, colită ischemică, boala Behcet, boli de șarpe, hipolipidemii, hipolipidemii, vitamine D Gripa H1N1, infecția cu imunodeficiență umană, abordarea analizei acido-bazice
- Subiectele noi includ infecția cu dengue, pachetele de sepsis, boala cronică de rinichi, bolile infecțioase, obezitatea
- Includerea căilor de decizie clinică pentru unele dintre afecțiunile de boală critice și neemergente frecvent întâlnite
- Includerea de noi inovații și modalități de tratament

Despre autori

K George Mathew (MD) lucrează ca specialist asociat, Departamentul de Ortogeriatric, Spitalul Torbay, Torquay, Devon, Londra. El a fost anterior profesor asociat, Departamentul de Medicină, Kasturba Medical College, Manipal, Karnataka, India.

Praveen Aggarwal (MD, DNB, FACEE) este profesor și șef la Departamentul de Medicină de Urgență, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi.

Reed Elsevier India Private Limited

www.elsevier.co.in

Alăturați-vă nouă pe Qfacebook.com/EkevierIndia

ISBN: 978-81-312-4234-6

**ELSEVIER****Recomandări privind tratamentul**

Etapă **IA** și **IIA** Classic HL (fără caracteristici nefavorabile)

- Chimioterapia (ABVD timp de două până la patru cicluri timp de 8-16 săptămâni sau Stanford V pentru două cicluri de peste 8 săptămâni) urmată de radioterapie în câmp implicat este standardul de tratament.
- Restabilirea se face la terminarea tratamentului.
- Cu această terapie se pot atinge rate de vindecare (liber de boală la 5 ani) de aproximativ 80-90%.

eu* *

Etapă **I** și **II** Clasic HL (cu caracteristici nefavorabile)

- Se administrează inițial două cicluri de ABVD, urmate de reevaluare. Dacă apare un răspuns complet, se administrează 2 până la 4 cicluri suplimentare urmate de radioterapie în câmp implicat.
- Pentru Stanford V, se administrează trei cicluri urmate de restabilire și dacă apare un răspuns complet sau parțial, se administrează radioterapie în câmp implicat.

Etapă **III** și **IV** Clasic HI

- Chimioterapia (ABVD, Stanford V sau BEACOPP a crescut) împreună cu radioterapia la ¹ ganglioni limfatici voluminosi inițial (>5 cm).
- Supraviețuirea globală este de 75-90% la cinci ani.
- Eritemul multiform (EM) este o afecțiune a pielii acută, autolimitată și uneori recurentă, considerată a fi o reacție de

hipersensibilitate asociată cu anumite infecții și medicamente.

- Anterior, se credea că EM face parte dintr-un spectru clinic de boală care includea eritem minor, eritem major (deseori echivalat cu sindromul Stevens-Johnson - SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN).
- Deși SJS și TEN pot reprezenta același proces cu severitate diferită, EM cu implicarea sa minimă a membranei mucoase și dezlipirea epidermică mai mică de 10% este acum acceptată ca o afecțiune distinctă.

Cauze

- EM poate fi indusă de o varietate de infecții virale (inclusiv dengue și CMV), bacteriene și micoplasme. În plus, au fost implicate o serie de medicamente, cele mai frecvente fiind sulfonamide, fenitoina, barbiturice, peniciline, carbamazepină, abacavir, alopurinol, macrolide, tetraciline și nevirapina. Infecția cu virusul herpes simplex este cea mai frecventă cauză recunoscută a EM.
- Cea mai frecventă cauză a SJS și TEN sunt medicamentele. Acestea sunt boli mediate de celule T cu celule CD8+ care acționează ca mediator major al morții keratinocitelor.
- HLA-B* 1502 și, respectiv, HLA-B*5701 implicate în SJS/TEN induse de carbamazepină și abacavir.

Caracteristici clinice

Eritem multiform

- Apare de obicei la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani.
- O erupție autolimitată cu simptome de obicei ușoare sau fără simptome prodromale.
- Pacienții pot prezenta mâncărime și arsuri la locul erupției.
- Leziunile individuale încep acut ca numeroase macule roșii sau roz bine delimitate, care apoi devin papulare. Papulele se pot mări treptat în plăci de câțiva centimetri în diametru. Porțiunea centrală a papulelor sau plăcilor devine treptat mai închisă, roșie, maro, întunecată sau purpurică. Cruste sau vezicule apar uneori în centrul leziunilor.
- Leziunea caracteristică „țintă” sau „iris” are o formă rotundă obișnuită și trei zone concentrice: o zonă centrală întunecată sau roșie mai închisă, o zonă de culoare roz mai deschis sau edematoasă și un inel roșu periferic.
- Locurile obișnuite de afectare sunt mâinile, partea extensoare a antebrațelor, palmele, tălpile și membranele mucoase ale gurii, nasului, ochilor și organelor genitale.
- Leziunile mucoasei pot apărea în aproximativ 30-50% din cazuri, dar sunt ușoare și de obicei limitate la cavitatea bucală. Leziunile variază de la eritem bucal difuz la ulceratii superficiale multifocale. Inițial, pot fi prezente și vezicule sau bule.
- Leziunile se rezolvă spontan în 3-5 săptămâni fără sechele, dar pot recidiva.

Sindromul Stevens-Johnson

- Caracterizat prin afectarea pielii și a >2 mucoase.
- Afectarea pielii se caracterizează prin macule purpurice confluențe, uneori vezicule, pe față și trunchi. Leziunile țintă nu se văd și dezlipirea epidermică nu implică >10% din suprafața. Semnul Nikolsky este adesea pozitiv.
- Implicarea membranelor bucale și/sau mucoase poate fi suficient de gravă încât pacienții să nu poată mânca sau bea.
- De obicei, este însoțită de simptome constituționale severe sub formă de febră, tahicardie și hipotensiune arterială. Dezechilibrul electrolitic este frecvent.
- Pacienții cu afectare genito-urinară se pot plânge de disurie sau de incapacitatea de a urina.
- Implicarea oftalmică severă poate duce la cicatrici permanente și orbire.
- Pierderea epitelială are ca rezultat vulnerabilitatea la infecțiile bacteriene și predispune la septicemie.
- Mortalitatea aproximativ 5%.

SJS/TEN Suprapune

- Implicarea pielii este între 10-30%.
- Caracteristicile sistemice sunt prezente.
- Se observă mai frecvent la asiatici și la rasele cu piele întunecată; această asociere este mai rar întâlnită cu cicatricile hipertrofice.
- Poate urma traumatisme cutanate locale sau tulburări inflamatorii ale pielii, cum ar fi laceratii, tatuaje, vase, injecții, perforarea urechilor, vaccinare, mușcături, acnee, abcese sau intervenții chirurgicale.
- Apar din cauza sintezei și depunerii necontrolate de colagen dermic.
- Rănile supuse tensiunii din cauza mișcării, a localizării corpului sau a pierderii de țesut prezintă un risc crescut de hipertrofie a cicatricilor și formare de cheloide.
- Cicatrice hipertrofice . De obicei , apare într-o lună de la leziune, în timp ce cheloizii pot dura trei luni sau chiar ani pentru a se dezvolta.

Caracteristici clinice

- Un cheloid se extinde dincolo de granițele plăgii inițiale, nu regresează spontan, crește sub forma pseudotumorală cu distorsiunea leziunii și tinde să reapară după excizie. Mâncărimea și durerea sunt frecvente. Are o textură fermă și inflexibilă, un aspect strălucitor și sunt de obicei de culoarea cărnii, dar pot fi eritematoase sau hiperpigmentate.

- Cicatricile hipertrofice rămân limitate la marginile plăgii originale și de cele mai multe ori își păstrează forma. Poate apărea mâncărime.
- Apare din cauza distrugerii selective a melanocitelor pielii, care are ca rezultat dezvoltarea unor pete depigmentate inestetice.
- Debut înainte de vârsta de 18 ani în mai mult de 50% din cazuri.
- Vitiligo poate fi separat în segmentar și nesegmentar (vitiligo vulgaris). Vitiligo segmentar are diferențe importante în etiologie, prevalență a bolilor asociate și terapie în comparație cu alte forme de vitiligo.

Etiologie

- Vitiligo non-segmentar este cel mai frecvent descris ca având o etiologie autoimună. Atât mecanismele umorale, cât și cele ale celulelor T sunt posibil implicate în patogeneză.
- Vitiligo segmentar se datorează probabil unor mediatori chimici eliberați de terminațiile nervoase periferice care determină scăderea producției de melanină (teoria neuronală).

Caracteristici clinice

- Se prezintă ca leziuni mici, depigmentate, care se pot mări și se pot coalesce în pete mai mari.
- Vitiligo este cel mai izbitor în jurul orificiilor corpului: ochi, nări, gură, mameloane, ombilic și organe genitale.
- Vitiligo poate afecta melanocitele din rădăcinile părului, rezultând pete de păr alb. Depigmentarea poate afecta mucoasa! zone precum gura sau organele genitale.
- În vitiligo non-segmentar, leziunile sunt de obicei simetrice și pot apărea noi pete de-a lungul vieții pacientului. Poate fi fie generalizat, fie localizat. Părul de deasupra poate rămâne pigmentat sau devine alb. Acest tip de vitiligo este adesea asociat cu o serie de aberații ale sistemului imunitar. Vitiligo non-segmentar din copilărie este frecvent asociat cu tiroidita autoimună. Dimpotrivă, vitiligo la adulți este destul de puternic asociat cu o serie de tulburări autoimune, inclusiv alopecia areata, diabetul zaharat, anemie pernicioasă, boala Addison și tiroidita Hashimoto.
- Vitiligo segmentar are de obicei afectare unilaterală și distribuție dermatomală. Fără tratament, leziunile sunt de obicei persistente pe parcursul dezvoltării în decurs de 2 ani de la debut. Este asociată de obicei cu leucotrichia (părul alb). Nu are nicio asociere cu tiroidita autoimună și, de fapt, este rareori asociată cu vreo boală autoimună.
- Fenomenul Koebner: Vitiligo non-segmentar se poate răspândi prin fenomenul Koebner. Alte afecțiuni ale pielii care se pot răspândi și prin fenomenul Koebner includ psoriazisul și lichenul plan. Fenomenul Koebner este inițierea de noi leziuni care apar ca urmare a unui traumatism, în special traumatisme mecanice, cum ar fi zgârierea.
- Macule bine circumscrise, pigmentate uniform, cu dimensiuni cuprinse între 1 și 2 mm până la mai mult de 20 cm.
- Din punct de vedere histologic, se observă un conținut crescut de melanină atât al melanocitelor, cât și al keratinocitelor bazale.
- Din punct de vedere morfologic, aceste pete pot fi fie ovale și mărginite netede, care seamănă cu „coasta Californiei”, sau cu contururi zimțate asemănătoare cu „coasta Maine”.
- Cafe au lait cu margini netede este mai tipic pentru petele cafe au lait observate în neurofibromatoza de tip 1 (NF-1), în timp ce cele cu margini zimțate sunt mai indicative pentru petele cafe au lait observate în sindromul McCune-Albright, deși variațiile sunt frecvente.
- Petele solitare de cafea au lait sunt semne comune de naștere. Deși majoritatea petelor cafe au lait sunt prezente la naștere, ele se pot manifesta și în primii câțiva ani de viață. În general, este neobișnuit ca cafe au lait sporadice să se dezvolte după vârsta de 6 ani; în NF-1, totuși, noi locuri de cafe au lait pot continua să se dezvolte de-a lungul copilăriei și a maturității.
- La sugarii cu pielea deschisă, acestea pot fi greu de perceput la examenul fizic de rutină, dar pot fi accentuate la examinarea sub o lampă Wood.
- petele cafe au lait se pot dezvolta oriunde pe corp, deși apar mai frecvent pe trunchi, fese și extremități inferioare și sunt mai puțin frecvente pe față.

Sindromul McCune-Albright

- O tulburare rară, sporadică.
- Caracteristicile cardinale includ displazia fibroasă poliostotică, pubertatea precoce și alte endocrinopatii (de exemplu hipertiroidism, hiperparatiroidism și acromegalie) și cafe au lait segmentar mare și neregulat care implică de obicei trunchiul sau fesele. Două dintre aceste caracteristici sunt necesare pentru diagnostic.

Hepatita A

- Anti-HAV de tip IgM la începutul cursului (diagnostic de infecție recentă)
- Anti-HAV de tip IgG mai târziu în curs care persistă ani de zile conferind imunitate

Hepatita B

- HBsAg - un marker de încredere al infecției și apare mai întâi înainte de apariția simptomelor. Dispare *peste* 3-6 luni
- Anti-HBs - apare după dispariția HBsAg și persistă toată viața. Conferă protecție împotriva infecțiilor

ulterioare* *

- HBcAg - nu se găsește în sânge
- Anti-HBc - de obicei primul anticorp care apare și persistă toată viața. Inițial este de tip IgM și ulterior de tip IgG
- HBeAg - detectat tranzitoriu, la începutul cursului. Persistența sa este corelată cu replicarea virală continuă, infecțiozitatea și progresia către cronicitate
- Anti-HBe - detectat mai târziu în timpul cursului
- HBV-ADN—un marker al replicării virale active și apare împreună cu HBsAg

Hepatita delta

- Antigenul delta - detectabil ocazional
- Anti-delta — inițial de tip IgM și mai târziu de tip IgG
- HDV-ARN - cel mai fiabil test

*Reevaluați starea clinică a pacientului, semnele vitale, volumul pulsului, timpul de reumplere capilară și temperatura extremităților.

**Coloidul este de preferat dacă pacientul a primit deja bolusuri anterioare de cristaloid.

-IV: intravenos, HCT: hematocrit, t: crescut, j: scăzut.

Diagramă pentru gestionarea dengue severă cu șoc compensat